



⑲ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 35 800 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 197 35 800.4
㉑ Anmeldetag: 18. 8. 97
㉒ Offenlegungstag: 25. 2. 99

㉓ Int. Cl.⁸:
C 07 D 251/22
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 405/04
C 07 D 409/04
C 07 D 405/14
A 61 K 31/53
// C07D 521/00,
417/04

DE 197 35 800 A 1

㉔ Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

㉕ Erfinder:
Kuefner-Muehl, Ulrike, Dr., 55218 Ingelheim, DE;
Scheuplein, Stefan Wolfgang, Dr., 55218 Ingelheim,
DE; Pohl, Gerald, Dr., 55435 Gau-Algesheim, DE;
Gaida, Wolfgang, Dr., 55218 Ingelheim, DE; Lehr,
Erich, Dr., 55425 Waldalgesheim, DE; Mierau,
Joachim, Dr., 55127 Mainz, DE; Meade, Christopher
John Montague, Dr., 55411 Bingen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉖ Triazine mit adenosin antagonistischer Wirkung
㉗ Die Erfindung betrifft neue Triazin-Derivate, Verfahren
zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung von Triazinen
als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit adeno-
sin antagonistischer Wirkung.

DE 197 35 800 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Triazin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung von Triazinen als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung.

5 Überraschenderweise wurde gefunden, daß Triazine der allgemeinen Formel (I) eine Affinität zu Adenosin-Rezeptoren aufweisen und somit eine neue Klasse von Adenosin-Antagonisten darstellen.

Adenosin-Antagonisten können in den Fällen eine therapeutisch nutzbare Wirkung entfalten, in denen Krankheiten oder pathologische Situationen mit einer Aktivierung von Adenosin-Rezeptoren verbunden sind.

Adenosin ist ein endogener Neuromodulator mit überwiegend hemmenden (inhibitorischen) Wirkungen im ZNS, im
10 Herzen, in den Nieren und anderen Organen. Die Effekte von Adenosin werden über mindestens drei Rezeptor-Subtypen vermittelt: Adenosin A₁-, A₂- und A₃-Rezeptoren.

Im ZNS entfaltet Adenosin inhibitorische Wirkungen vorwiegend über die Aktivierung von A₁-Rezeptoren: praesynaptisch durch Hemmung der synaptischen Übertragung (Hemmung der Freisetzung von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Glutamat u. a.), postsynaptisch durch Hemmung der neuronalen Aktivität.

15 A₁-Antagonisten heben die inhibitorischen Wirkungen von Adenosin auf und fördern die neuronale Transmission und die neuronale Aktivität.

A₁ Antagonisten sind deshalb von großem Interesse für die Therapie zentralnervöser degenerativer Erkrankungen wie senile Demenz vom Morbus Alzheimer Typ und altersassoziierte Störungen der Gedächtnis- und Lernleistungen.

Die Krankheit umfaßt neben der Vergeßlichkeit in der milden Form und der völligen Hilflosigkeit und absoluten Pflegebedürftigkeit bei der schwersten Form eine Reihe anderer Begleitsymptome wie Schlafstörungen, Moto-Koordinationsstörungen bis Bild eines Morbus Parkinson, ferner eine erhöhte Affektlabilität sowie auch depressive Symptome. Die Krankheit ist progredient und kann zum Tode führen.

Die bisherige Therapie ist unbefriedigend. Spezifische Therapeutika fehlen bis jetzt vollständig. Therapieversuche mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren zeigen nur bei einem geringen Teil der Patienten eine Wirkung, sind jedoch mit einer
25 hohen Nebenwirkungsrate verbunden.

Die Pathophysiologie des M. Alzheimer und SDAT ist charakterisiert durch eine schwere Beeinträchtigung des cholinergen Systems, jedoch sind auch andere Transmittersysteme betroffen. Durch den Verlust praesynaptischer cholinergischer und anderer Neurone und der daraus resultierenden mangelnden Bereitstellung von Neurotransmittern ist die neuronale Übertragung und die neuronale Aktivität in den für Lernen und Gedächtnis essentiellen Hirnarealen empfindlich vermindert.
30

Selektive Adenosin A₁-Rezeptor Antagonisten fördern die neuronale Transmission durch vermehrte Bereitstellung von Neurotransmittern, erhöhen die Erregbarkeit postsynaptischer Neurone und können damit der Krankheit symptomatisch entgegenwirken.

Die hohe Rezeptoraffinität und -Selektivität einiger der beanspruchten Verbindungen sollte es erlauben, M. Alzheimer und SDAT mit niedrigen Dosen zu therapieren, so daß kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, die nicht auf die Blockade von A₁-Rezeptoren zurückzuführen sind.
35

Eine weitere Indikation für zentralwirksame Adenosin-A₁-Antagonisten ist die Depression. Der Therapieerfolg antidepressiver Substanzen scheint mit einer Aufregulation von A₁-Rezeptoren verbunden zu sein. A₁-Antagonisten können zur Aufregulierung von Adenosin-A₁-Rezeptoren führen und somit einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von depressiven Patienten bieten.
40

Weitere Einsatzgebiete insbesondere für A₂-selektive Adenosinantagonisten sind neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson und darüberhinaus die Migräne. Adenosin hemmt die Freisetzung von Dopamin aus zentralen synaptischen Endigungen durch Interaktionen mit Dopamin-D₂-Rezeptoren. A₂ Antagonisten steigern die Freisetzung und die Verfügbarkeit von Dopamin und bieten damit ein neues therapeutisches Prinzip zur Behandlung des M. Parkinson.
45

Bei der Migräne scheint eine über A₂-Rezeptoren medierte Vasodilatation cerebraler Gefäße mitbeteiligt zu sein. Selektive A₂-Antagonisten hemmen die Vasodilatation und können somit nützlich zur Behandlung der Migräne sein.

Auch zur Therapie peripherer Indikationen können Adenosinantagonisten Verwendung finden.

Beispielsweise kann die Aktivierung von A₁-Rezeptoren in der Lunge zu einer Bronchokonstriktion führen. Selektive
50 Adenosin A₁-Antagonisten relaxieren die tracheale glatte Muskulatur, bewirken eine Bronchodilatation und können dadurch als Antiasthmamittel nützlich sein.

Über die Aktivierung von A₂-Rezeptoren kann Adenosin unter anderem eine respiratorische Depression und Atemstillstand hervorrufen. A₂-Antagonisten bewirken eine respiratorische Stimulation. Beispielsweise werden Adenosin-Antagonisten (Theophyllin) zur Behandlung der Atemnot und zur Vorbeugung des "plötzlichen Kindstodes" bei Frühgeburten eingesetzt.
55

Wichtige Therapiefelder für Adenosin-Antagonisten sind ferner kardiovaskuläre Erkrankungen und Nierenerkrankungen.

Am Herzen entfaltet Adenosin über die Aktivierung von A₁-Rezeptoren eine Hemmung der elektrischen und kontraktile Aktivität. Verbunden mit einer über A₂-Rezeptoren mediierten koronaren Vasodilatation wirkt Adenosin negativ
60 chronotrop, -inotrop, -dromotrop, -bathmotrop, bradikard und erniedrigt das Herzminutenvolumen.

Adenosin A₁-Rezeptor-Antagonisten vermögen durch Ischämie und nachfolgende Reperfusion bedingte Schädigungen am Herzen und an der Lunge zu verhindern. Deshalb könnten Adenosinantagonisten zur Prävention oder frühen Behandlung von Ischämie-Reperfusions bedingten Schädigungen des Herzens z. B. nach coronar Bypass-Chirurgie, Herztransplantation, Angioplastie oder thrombolytischer Therapie des Herzens und ähnlicher Eingriffe eingesetzt werden.
65 Entsprechendes gilt für die Lunge.

An den Nieren bewirkt die Aktivierung von A₁-Rezeptoren eine Vasokonstriktion afferenter Arteriolen und dadurch bedingt einen Abfall des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtration.

A₁ Antagonisten wirken an der Niere wie starke kaliumsparende Diuretika und können somit zur Nierenprotektion so-

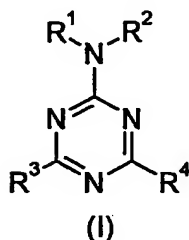
wie zur Behandlung von Oedemen, Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen eingesetzt werden.

Aufgrund des Adenosin-Antagonismus am Herzen und der diuretischen Wirkung können A₁-Antagonisten bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen therapeutisch wirksam eingesetzt werden wie z. B. bei Herzinsuffizienz, Arrhythmien (Bradyarrhythmien) assoziiert mit Hypoxie oder Ischämie, Überleitungsstörungen, Hypertonie, Ascites bei Leberversagen (hepato-renales Syndrom) und als Analgetikum bei Durchblutungsstörungen.

A₃-Antagonisten hemmen die durch A₃-Rezeptor-Aktivierung bedingte Degranulation von Mastzellen und sind daher therapeutisch nützlich bei allen Krankheiten und pathologischen Situationen, die in Zusammenhang mit Mastzellen-Degranulation stehen: z. B. als antiinflammatorische Substanzen, bei Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Asthma, allergischer Rhinitis, Urticaria, bei myocardialer reperfusion injury, Scleroderma, Arthritis, Autoimmun-Krankheiten, entzündlichen Darmkrankheiten u. a.

Die zystische Fibrose – auch als Mukoviszidose bekannt – ist eine erbliche Stoffwechselstörung, hervorgerufen durch einen genetischen Defekt eines bestimmten Chromosoms. Durch eine vermehrte Produktion und erhöhte Viskosität des Sekrets der mukösen Drüsen in den Bronchien kann es zu schweren Komplikationen im Bereich der Atemwege kommen. Erste Untersuchungen haben gezeigt, daß A₁-Antagonisten den Efflux von Chloridionen z. B. bei CF PAC Zellen erhöhen. Ausgehend von diesen Befunden kann erwartet werden, daß bei Patienten, die an zystischer Fibrose (Mukoviszidose) erkrankt sind, die erfindungsgemäßen Verbindungen den gestörten Elektrolythaushalt der Zellen regulieren und die Symptome der Erkrankung gemildert werden.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Triazinen der allgemeinen Formel (I)



als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung, worin

R¹ Wasserstoff;

R² Wasserstoff oder C₁-C₅-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff;

R³ -COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl oder CN;

R³ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;

R³ C₆-C₁₀-Aryl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, CN, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl oder C₆-C₁₀-Aryloxy-C₁-C₄-alkyl;

R³ ein über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Brücke verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

R³ einer der bicyclischen Heterocyclus Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol;

R⁴ C₁-C₄-Alkyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, NH₂ oder CN;

R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy; R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;

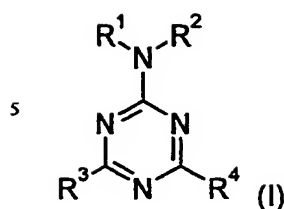
R⁴ C₆-C₁₀-Aryl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, CN, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl oder C₆-C₁₀-Aryloxy-C₁-C₄-alkyl;

R⁴ Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkynyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenylloxy oder Phenylamino;

R⁴ ein über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Kette verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂, Oxazolyl, Halogen oder -S-C₁-C₄-Alkyl;

R⁴ einer der bicyclischen Heterocyclus Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol, die gegebenenfalls substituiert sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, NO₂ oder Halogen, bedeuten können.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Triazinen der allgemeinen Formel (I)



10 als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung, worin

R¹ Wasserstoff;

R² Wasserstoff oder C₁-C₅-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff;

R³ C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;

15 R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;

20 R³ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

R⁴ C₁-C₄-Alkyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, NH₂ oder CN;

R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;

R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;

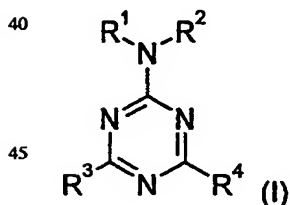
25 R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;

30 R⁴ Benzyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkinyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenyloxy oder Phenylamino;

R⁴ ein über eine über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Kette verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂, Oxazolyl, Halogen oder -S-C₁-C₄-Alkyl;

35 R⁴ einer der bicyclischen Heterocyclen Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol, die gegebenenfalls substituiert sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, NO₂ oder Halogen, bedeuten können.

Von besonderem Interesse ist ferner die Verwendung von Triazinen der allgemeinen Formel (I)



als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung, worin

50 R¹ Wasserstoff;

R² Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff;

R³ C₃-C₆-Cycloalkyl;

55 R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, CF₃, CF₃SO₂-O-, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;

R³ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

60 R⁴ C₁-C₄-Alkyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, NH₂ oder CN;

R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;

R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;

65 R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;

R⁴ Benzyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkinyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenyloxy oder Phenylamino;

R⁴ ein über eine über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Kette verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂, Oxazolyl, Halogen oder -S-C₁-C₄-Alkyl;

R⁴ einer der bicyclischen Heterocyclen Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol, die gegebenenfalls substituiert sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, NO₂ oder Halogen, bedeutet.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen mit adenosin antagonistischer Wirkung enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die zuvor genannte Bedeutung aufweisen.

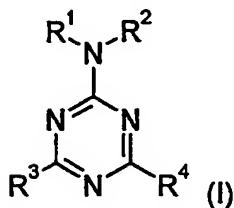
Die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) schließt die Verwendung der gegebenenfalls vorliegenden Enantiomere oder Diastereomere in optisch reiner Form oder als Gemische mit ein. Desweiteren können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Methansulfonsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

Die für die Verbindungen der Formel (I) ermittelten A₁-Rezeptorbindungswerte wurden in Analogie zu Ensinger et al. in "Cloning and functional characterisation of human A₁ adenosine Receptor - Biochemical and Biophysical Communications, Vol 187, No. 2, 919-926, 1992" bestimmt und sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Die in Tabelle 7 zusammengefaßten A₃-Rezeptorbindungswerte wurden in Analogie zu Salvatore et al. "Molecular cloning and characterization of the human A₃-adenosine receptor" (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10 365-10 369, 1993) ermittelt.

Aus dem Stand der Technik sind 1,3,5-Triazin-Derivate bekannt. Die Verbindungen 2-Amino-4,6-bis(4-methylphenyl)-1,3,5-triazin, 2-Amino-4,6-bis(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, 2-Amino-4,6-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,5-triazin, 2-Amino-4,6-bis(4-dimethylaminophenyl)-1,3,5-triazin und 2-Amino-4,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin werden beispielsweise durch die DE 12 12 547 beschrieben. Ein Verfahren zur Herstellung von u. a. 2-Amino-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin ist durch die DE 1135477 bekannt. Die BE 667044 offenbart unsymmetrisch substituierte Triazine wie z. B. das 2-Amino-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin, das 2-Amino-4-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-6-(4-chlorphenyl)-1,3,5-triazin, das 2-Amino-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-6-(4-chlorphenyl)-1,3,5-triazin oder das 2-Methylamino-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-6-(4-chlorphenyl)-1,3,5-triazin. Aus der DE 20 13 424 ist u. a. das 2-Phenyl-4-amino-4,6-phenyl-1,3,5-triazin bekannt. Die DE 22 62 188 beschreibt das 2-Amino-4,6-bis(4-pyridyl)-1,3,5-triazin. Ferner sind beispielsweise bekannt die Amino-triazine 2-Amino-4,6-bis(2-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin (CH 419155) und 2-Amino-4,6-bis(2-furyl)-1,3,5-triazin (GB 1094858).

Die Erfindung betrifft ferner die neuen Triazin-Derivate der allgemeinen Formel (I)



worin

R¹ Wasserstoff;

R² Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff;

R³ C₃-C₆-Cycloalkyl;

R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, CF₃, CF₃SO₂-O-, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkyl-oxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;

R³ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;

R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;

R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;

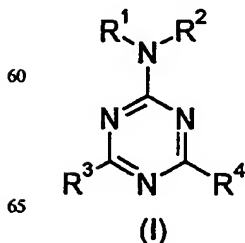
R⁴ Benzyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkynyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenyl-alkoxy oder Phenylamino;

R⁴ ein über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Kette verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂, Oxazolyl, Halogen oder -S-C₁-C₄-Alkyl;

R⁴ einer der bicyclischen Heterocyclen Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol, die gegebenenfalls substituiert sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, NO₂ oder Halogen, bedeutet,

- mit der Maßgabe, daß,
- 5 wenn R² Wasserstoff und R³ Phenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, Phenylamino, Phenylloxy, 2-Hydroxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, Benzyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Brom-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl oder Phenyl-CH=CH- sein kann;
- 10 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Hydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 4-Chlorphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Methoxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
- 15 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Chlorphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl sein kann;
- 20 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Nitrophenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Nitrophenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Chlorphenyl sein kann;
- 25 wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Pyridyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Pyridyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
- 30 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Furyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl oder 3-Pyridyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 5-Methyl-2-furyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff bedeutet,
 R³ und R⁴ nicht gleichzeitig 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Diethylaminophenyl, 2-Pyridyl, 4-Ethyl-2-pyridyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 5-Methyl-2-furyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl sein können,
- 35 wenn R² Methyl und R³ Phenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
- 40 wenn R² Methyl und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, Phenyl-CH=CH- oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Methyl und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Chlorphenyl sein kann;
 wenn R² Methyl und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2,4-Dihydroxyphenyl sein kann;
- 45 wenn R² Ethyl und R³ Phenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl sein kann;
 wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl sein kann;
- 50 wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxy-5-chlorphenyl sein kann;
 wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-5-chlorphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl sein kann;
- 55 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

- R¹ Wasserstoff;
 R² Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff;
 R³ C₃-C₆-Cycloalkyl;
 R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, CF₃, CF₃SO₂O-, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkyl-oxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;
 R³ Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrrolyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;
 R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;
 R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;
 R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;
 R⁴ Benzyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkinyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenyl-oxyl oder Phenylamino;
 R⁴ Pyrimidinyl, Pyridyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -S-C₁-C₄-Alkyl;
 R⁴ Pyridyl-C₁-C₄-alkyl oder Pyridyl-C₂-C₄-alkenyl;
 R⁴ Furyl, welches gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂ oder Halogen substituiert sein kann;
 R⁴ Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranlyl;
 R⁴ Thienyl, welches gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, Halogen, Oxazolyl oder NO₂ substituiert sein kann;
 R⁴ Dithiolanyl, Thiolanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Chinoliny, Benzo[b]furan-yl, 3,4-Methylenedioxyphenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl, die gegebenenfalls substituiert sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, NO₂ oder Halogen, bedeutet,
 mit der Maßgabe, daß,
 wenn R² Wasserstoff und R³ Phenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, Phenylamino, Phenyl-oxyl, 2-Hydroxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, Benzyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Brom-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl oder Phenyl-CH=CH- sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Hydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 4-Chlorphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Methoxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Chlorphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Nitrophenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Nitrophenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Chlorphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Pyridyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Pyridyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Furyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl oder 3-Pyridyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 5-Methyl-2-furyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff bedeutet,
 R³ und R⁴ nicht gleichzeitig 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Diethylaminophenyl, 2-Pyridyl, 4-Ethyl-2-pyridyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 5-Methyl-2-furyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl sein können,
 wenn R² Methyl und R³ Phenyl bedeutet
 R⁴ nicht Phenyl oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Methyl und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, Phenyl-CH=CH- oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Methyl und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Chlorphenyl sein kann;

wenn R² Methyl und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,

R⁴ nicht 2,4-Dihydroxyphenyl sein kann;

wenn R² Ethyl und R³ Phenyl bedeutet,

R⁴ nicht 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl sein kann;

5 wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl bedeutet,

R⁴ nicht Phenyl sein kann;

wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl bedeutet,

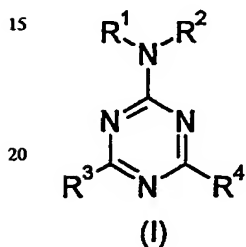
R⁴ nicht 2-Hydroxy-5-chlorphenyl sein kann;

wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-5-chlorphenyl bedeutet,

10 R⁴ nicht 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl sein kann

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



25 worin

R¹ Wasserstoff;

R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Wasserstoff;

R³ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl;

R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Chlor, Fluor, NO₂,

30 Methyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Methoxymethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, N-Acetylamino, Dimethylamino, CF₃, CF₃SO₂-O-, Acetoxy, Ethylcarbonyloxy, Phenylcarbonyloxy oder Phenylloxycarbonyloxy;

R³ Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrrolyl, die jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch Methyl substituiert sein können;

R⁴ gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, =O, Methyl oder Methoxy substituiertes Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl;

35 R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;

R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste OH, Fluor, Chlor, Brom, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Acetyl, Phenylcarbonyl, Acetoxy, Ethylcarbonyloxy, Phenylcarbonyloxy, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Methoxymethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, N-Acetylamino, Methoxycarbonyloxy, Ethoxycarbonyloxy oder Phenylloxycarbonyloxy substituiert sein kann;

40 R⁴ Benzyl, Phenylethyl, Phenylethenyl, Phenylethynyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenylloxy oder Phenylamino;

R⁴ gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Pyrimidinyl, Pyridyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder -S-Methyl;

R⁴ Pyridylmethyl oder Pyridylethenyl;

45 R⁴ Furyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Methoxymethyl, Phenyl, NO₂, Fluor, Chlor oder Brom;

R⁴ Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranlyl;

R⁴ Thienyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Oxazolyl oder NO₂;

50 R⁴ Dithiolanyl, Thiolanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Chinoliny, Benzo[b]furanlyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können durch Methyl, Ethyl, Propyl, NO₂, Fluor, Chlor oder Brom, bedeutet

mit der Maßgabe, daß,

wenn R² Wasserstoff und R³ Phenyl bedeutet,

55 R⁴ nicht Phenyl, Phenylamino, Phenylloxy, 2-Hydroxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, Benzyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Brom-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann;

wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,

R⁴ nicht Phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl oder Phenyl-CH=CH- sein kann;

wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Hydroxyphenyl bedeutet,

60 R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;

wenn R² Wasserstoff und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,

R⁴ nicht Phenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 4-Chlorphenyl sein kann;

wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Methoxyphenyl bedeutet,

R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;

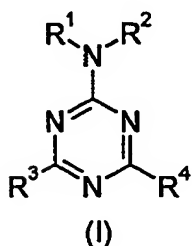
65 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,

R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann;

wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,

R⁴ nicht 4-Chlorphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl sein kann;

wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Nitrophenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Nitrophenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Chlorphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Pyridyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Pyridyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Furyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl oder 3-Pyridyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 5-Methyl-2-furyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff bedeutet,
 R³ und R⁴ nicht gleichzeitig 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Diethylaminophenyl, 2-Pyridyl, 4-Ethyl-2-pyridyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 5-Methyl-2-furyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl sein können,
 wenn R² Methyl und R³ Phenyl bedeutet
 R⁴ nicht Phenyl oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Methyl und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, Phenyl-CH=CH- oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Methyl und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet
 R⁴ nicht 4-Chlorphenyl sein kann;
 wenn R² Methyl und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2,4-Dihydroxyphenyl sein kann;
 wenn R² Ethyl und R³ Phenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl sein kann;
 wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl sein kann;
 wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxy-5-chlorphenyl sein kann;
 wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-5-chlorphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl sein kann;
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

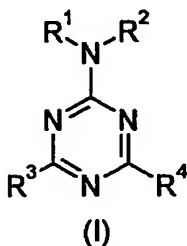


worin
 R¹ Wasserstoff;
 R² Wasserstoff oder Ethyl, bevorzugt Wasserstoff;
 R³ Cyclohexyl, Phenyl, Hydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, Methoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Acetylaminophenyl, 4-Acetylaminophenyl, 3-Methylaminophenyl, 4-Methylaminophenyl, 3-Ethylaminophenyl, 4-Ethylaminophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 4-Amino-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 4-Nitro-3-methylphenyl, 3-Acetyl-amino-4-methylphenyl, 4-Acetyl-amino-3-methylphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-Ethylcarbonyloxyphenyl, 3-Phenylcarbonyloxyphenyl, 3-Phenoxycarbonyloxyphenyl, 3-Trifluormethansulfonyloxyphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, Pyridyl oder 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl;
 R⁴ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Hydroxycyclohexyl, Methoxycyclohexyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;
 R⁴ Phenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Acetylphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-(1'-Hydroxyethyl)phenyl, 3-Methylaminophenyl, 4-Methylaminophenyl, 3-Ethylaminophenyl, 4-Ethylaminophenyl, 3-Ethylcarbonyloxyphenyl, 3-Phenylcarbonyloxyphenyl, 3-Phenoxycarbonyloxyphenyl, 3-Trifluormethansulfonyloxyphenyl, Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 4-t-Butylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, Aminophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 4-Amino-3-methylphenyl, Acetylaminophenyl, 3-Acetyl-amino-4-methylphenyl, 4-Acetyl-amino-3-methylphenyl, Nitrophenyl, 4-Nitro-3-methylphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphe-

nyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, Fluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, Trifluormethylphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, Benzyl, 2-Phenylethyl, Phenyl-CH=CH-, Phenyl-C≡C-, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenylloxy, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Methylendioxyphenyl oder Phenylamino;

- R^4 gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Pyrimidinyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridyl-CH=CH-, 6-Chlor-3-pyridyl, 6-Methyl-3-pyridyl, 2-Methyl-3-pyridyl, 2-Thiomethyl-pyridin-3-yl, 2-Benzo[b]furanyl, Furyl, 5-Methyl-2-furyl, 5-Methyl-3-furyl, 2-Methyl-3-furyl, 3-Methoxymethyl-2-furyl, 3-Methyl-2-furyl, 2,5-Dimethyl-3-furyl, 4,5-Dimethyl-2-furyl, 5-t-Butyl-2-methyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, 2-Methyl-5-phenyl-3-furyl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Thienyl, 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-2-thienyl, 2-Methyl-3-thienyl, 5-Chlor-3-thienyl, 2,5-Dichlor-3-thienyl, 5-Nitro-3-thienyl, 5-Nitro-2-thienyl, 1,3-Dithiolan-2-yl, 5-(1,2-Oxazol-3-yl)-3-thienyl, Thiolan-2-yl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 1-Methyl-imidazol-2-yl, 1-Methyl-pyrazol-4-yl, 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl, 4,5-Dichlor-(1,2-thiazol)-3-yl, 2,4-Dimethyl-(1,3-thiazol)-5-yl, 4-Methyl-(1-thia-2,3-diazol)-5-yl, 1,2-Oxazol-5-yl, Chinolin-2-yl oder Chinolin-3-yl, bedeutet, mit der Maßgabe, daß, wenn R^2 Wasserstoff und R^3 Phenyl bedeutet, R^4 nicht Phenyl, Phenylamino, Phenylloxy, 2-Hydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, Benzyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 2-Hydroxyphenyl bedeutet, R^4 nicht Phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl oder Phenyl-CH=CH- sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 4-Hydroxyphenyl bedeutet, R^4 nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 4-Methylphenyl bedeutet, R^4 nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 2-Methoxyphenyl bedeutet, R^4 nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 4-Nitrophenyl bedeutet, R^4 nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 3-Nitrophenyl bedeutet, R^4 nicht 4-Nitrophenyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 3-Pyridyl bedeutet, R^4 nicht Phenyl, 2-Furyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 4-Pyridyl bedeutet, R^4 nicht Phenyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff und R^3 2-Furyl bedeutet, R^4 nicht Phenyl, 2-Furyl oder 3-Pyridyl sein kann; wenn R^2 Wasserstoff bedeutet, R^3 und R^4 nicht gleichzeitig 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Pyridyl sein können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

R^1 Wasserstoff;

R^2 Wasserstoff oder Ethyl, bevorzugt Wasserstoff;

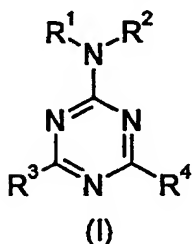
- R^3 Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Acetylaminophenyl, 4-Acetylaminophenyl, 3-Methylaminophenyl, 4-Methylaminophenyl, 3-Ethylaminophenyl, 4-Ethylaminophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 4-Amino-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 4-Nitro-3-methylphenyl, 3-Acetylamo-4-methylphenyl, 4-Acetylamo-3-methylphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3-Pyridyl, 2-Thienyl oder 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl;

- R^4 Phenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-(1'-Hydroxyethyl)phenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, 3-Acetylphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Methylaminophenyl, 4-Methylaminophenyl, 3-Ethylaminophenyl, 4-Ethylaminophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 4-Amino-3-methylphenyl, 3-Acetylaminophenyl, 4-Acetylaminophenyl, 3-Acetylamo-4-methylphenyl, 4-Acetylamo-3-methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 4-Nitro-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl oder 2,3-Methylendioxyphenyl;

R^4 1,3-Pyrimidin-2-yl, 1,3-Pyrimidin-5-yl, 6-Chlor-3-pyridyl, 6-Methyl-3-pyridyl, 2-Methyl-3-pyridyl, 2-Benzo[b]furanyl, Furyl, 5-Methyl-2-furyl, 5-Methyl-3-furyl, 2-Methyl-3-furyl, 3-Methyl-2-furyl, 2,5-Dimethyl-3-furyl, 4,5-Dime-

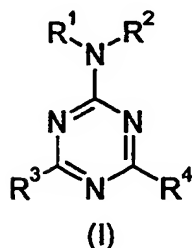
thyl-2-furyl, 5-t-Butyl-2-methyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Thienyl, 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-2-thienyl, 2-Methyl-3-thienyl, 5-Chlor-3-thienyl, 2,5-Dichlor-3-thienyl, 5-Nitro-3-thienyl, 5-Nitro-2-thienyl, 5-(1,2-Oxazol-3-yl)-3-thienyl, 1,3-Dithiolan-2-yl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 1-Methyl-imidazol-2-yl, 1-Methyl-pyrazol-4-yl, 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl, 4,5-Dichlor-(1,2-thiazol)-3-yl, 2,4-Dimethyl-(1,3-thiazol)-5-yl, 4-Methyl-(1-thia-2,3-diazol)-5-yl, 1,2-Oxazol-5-yl, 4,5-Dichlor-1,2-thiazol-3-yl, Chinolin-2-yl oder Chinolin-3-yl, bedeutet, mit der Maßgabe, daß,
 wenn R² Wasserstoff und R³ Phenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Nitrophenyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Nitrophenyl bedeutet,
 R⁴ nicht 4-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Pyridyl bedeutet,
 R⁴ nicht Phenyl oder 2-Furyl sein kann;
 wenn R² Wasserstoff bedeutet,
 R³ und R⁴ nicht gleichzeitig 4-Chlorphenyl sein können;
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Ferner sind besonders bevorzugt Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin
 R¹ Wasserstoff;
 R² Wasserstoff;
 R³ Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Methylaminophenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 2-Thienyl oder 3-Pyridyl;
 R⁴ Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-(1'-Hydroxyethyl)phenyl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 3-Acetylaminophenyl, 3-Acetyl-amino-4-methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Methylendioxyphenyl, 6-Methyl-3-pyridyl, 2-Methyl-3-pyridyl, 2-Benzo[b]furanyl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 5-Methyl-3-furyl, 5-Methyl-2-furyl, 4,5-Dimethyl-2-furyl, 5-Methyl-2-thienyl, 5-Chlor-3-thienyl, 5-Nitro-2-thienyl oder 4,5-Dichlor-1,2-thiazol-3-yl bedeuten, mit der Maßgabe, daß,
 wenn R³ 3-Pyridyl bedeutet, R⁴ nicht Phenyl sein kann und
 wenn R³ Phenyl bedeutet, R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann,
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin
 R¹ Wasserstoff;
 R² Wasserstoff;
 R³ Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Methylaminophenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl oder 3-Pyridyl;
 R⁴ 3-Hydroxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Acetylaminophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 3-Acetyl-amino-4-methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 3-Chlor-4-me-

thylphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, 3-Methyl-2-furyl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 4,5-Dimethyl-2-furyl oder 4,5-Dichlor-1,2-thiazol-3-yl bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenn R³ Phenyl bedeutet, R⁴ nicht 4-Methylphenyl sein kann.

Gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders beschrieben bevorzugt mit 1-4 Kohlenstoffatomen betrachtet beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Diese Bezeichnungen umfassen die jeweils möglichen Isomeren; sofern nicht anders beschrieben steht beispielsweise Propyl für n-Propyl, iso-Propyl, und Butyl steht für n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl etc.

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enoether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Substituierte Alkynylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3-6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁸R⁹ werden genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen auch durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, oder wie in den Definitionen angegeben substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome 5 Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclen wie in den Definitionen angegeben substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

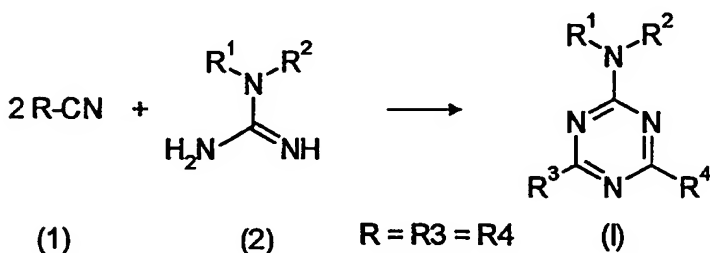
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können oral, transdermal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 100, vorzugsweise zwischen 1 und 50, besonders bevorzugt zwischen 5-30 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis.

Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5% Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Natriumchloridlösung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach folgenden Verfahren, die teilweise aus dem Stand der Technik bekannt sind, hergestellt werden.

Die Synthese von Triazinen der allgemeinen Formel (I), in denen $R^3=R^4=R$ bedeutet, kann durch die Umsetzung von Nitrilen (1) mit den Guanidin-Derivaten (2) in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren erfolgen (Schema 1).

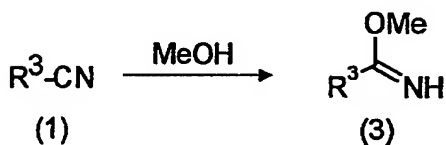
Schema 1



Hierzu wird ein Nitril mit einem Guanidin-Derivat in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylsulfoxid, gelöst und mit Base, bevorzugt Natriumhydrid versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion auf 50 bis 100°C, bevorzugt 70 bis 90°C, besonders bevorzugt 80°C erwärmt. Die Reaktion ist nach 2 bis 24 Stunden, bevorzugt 4 bis 12 Stunden vollständig.

Triazin-Derivate der allgemeinen Formel (I), in denen $R^3 \neq R^4$, sind auf einem anderen Weg erhältlich. Hierzu werden zunächst die Nitrile (1) in die Imidoester (3) überführt. (Schema 2).

Schema 2

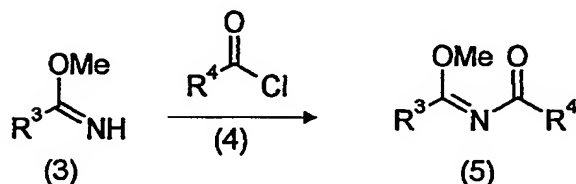


Zur Darstellung der Imidoester (3) werden die käuflich erhältlichen oder nach literaturbekannten Verfahren zugänglichen Nitrile (1) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in einem etherischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Diethylether gelöst und mit dem entsprechenden Alkohol, bevorzugt Methanol versetzt. Anschließend wird trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet und der Ansatz unter Kühlung oder bei Raumtemperatur zwischen 8 und 24 Stunden, bevorzugt zwischen 12 und 20 Stunden, besonders bevorzugt 18 Stunden gerührt. Die Hydrochloride der Imidoester (3) werden durch Kristallisation erhalten. Die Imidate (3) lassen sich anschließend aus den so erhaltenen Hydrochloriden durch Behandeln mit Base freisetzen.

Eine alternative Vorgehensweise zur Synthese der Imidate (3) umfaßt die Umsetzung der Nitrile (1) mit Alkali- oder Erdalkali-alkoholaten. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, bevorzugt Natrium. Als Base bevorzugt ist Natriummethanolat. Diese Umsetzung ist z. B. in Anlehnung an J. Org. Chem. 26 (1961) 417 durchführbar.

Die Imidoester (3) werden anschließend durch Umsetzung mit Carbonsäurechloriden (4) in die Acylimidate (5) überführt (Schema 3).

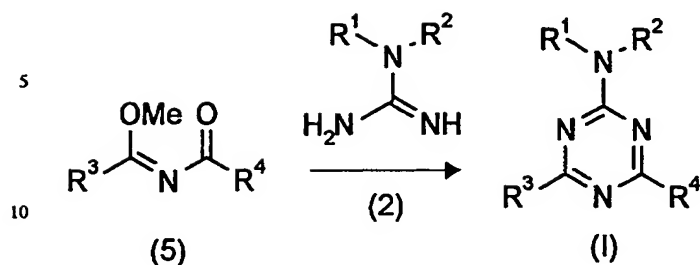
Schema 3



Hierzu werden die Iminoether (3) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in einem schwach polaren Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Toluol, gelöst und mit einer organischen Base, bevorzugt einem tertiären Amin, besonders bevorzugt Triethylamin versetzt. Unter Kühlung auf -10 bis +10°C, besonders bevorzugt 0-5°C, wird das geeignet substituierte Säurechlorid, welches entweder käuflich oder nach literaturbekannten Verfahren darstellbar ist, langsam zugegeben und bis zum vollständigen Umsatz bei gleichbleibender Temperatur oder Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Eine weitergehende Reinigung der so erhaltenen Rohprodukte (5) ist im allgemeinen nicht erforderlich.

Durch Behandeln der rohen Acylimidate (5) mit den Guanidin-Derivaten (2) werden die unsymmetrisch substituierten Triazine der Formel (I) zugänglich (Schema 4).

Schema 4



15 Hierzu werden die Acylimide (5) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in einem alkoholischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in tert.-Butanol mit den Guanidin-Derivaten (2) unter Rühren umgesetzt. Die Reaktion kann bei erhöhter Temperatur, bevorzugt aber bei Raumtemperatur durchgeführt werden und ist nach 0,5 bis 24 Stunden beendet. Das freie Guanidin wird bevorzugt direkt vor der Umsetzung aus einem Säureadditionssalz, bevorzugt aus Guanidinhydrochlorid durch Einwirken von Base generiert. Hierzu sind Alkalialkoholate in alkoholischer Lösung besonders geeignet, bevorzugt ist die Verwendung von Natrium- oder Kaliummethanolat bzw. Natrium- oder Kalium-ethanolat, besonders bevorzugt ist Natriumethanolat.

20 Nach der oben beschriebenen Umsetzung gemäß Schema 4 werden die Triazine (I) je nach Löslichkeit durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Je nach Substitutionsmuster lassen sich die Triazine (I), in denen die Reste R^1 , R^2 , und R^4 die zuvor genannten Bedeutungen haben können, nach literaturbekannten Verfahren weitergehend funktionalisieren. Diese Funktionalisierungen umfassen die dem Fachmann vertrauten Prozesse der Oxidation, Reduktion, Etherspaltung, Acylierungen, Alkylierungen, etc.

Die vorliegende Erfindung wird im Folgenden anhand beispielhafter Synthesevorschriften näher erläutert. Diese Beispiele dienen der Illustration, ohne die Erfindung auf deren Umfang zu beschränken.

30 I. Darstellung von Triazinen der allgemeinen Formel (I) mit $\text{R}^3=\text{R}^4$ und $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$

Allgemeine Arbeitsvorschrift

35 Zu 0,1 mol Nitril (1) und 0,025 mol Guanidin-Carbonat in 100 ml DMSO werden bei Raumtemperatur 0,1 mol Natriumhydrid (60%-ige Dispersion in Mineralöl) gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird weitere 4 bis 12 h bei 80°C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird der Ansatz mit 120 ml Wasser versetzt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Reinigung der rohen Triazine (I) erfolgt je nach Löslichkeit durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel.

Nach diesem Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen erhalten.

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

Nr.	-R ³	-R ⁴	Ausbeute [%]	Fp. [°C]
1.1	4-Methoxyphenyl-	4-Methoxyphenyl-	48	212-213
1.2	2-Methoxyphenyl-	2-Methoxyphenyl-	37	188-190
1.3	4-Pyridyl-	4-Pyridyl	48	>300°C
1.4	3-Methoxyphenyl-	3-Methoxyphenyl-	25	168-169
1.5	3,5-Dimethoxyphenyl-	3,5-Dimethoxyphenyl-	70	221-224
1.6	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	29	130-134
1.7	1,5-Dimethyl-pyrrol-2-yl-	1,5-Dimethyl-pyrrol-2-yl-	11	169-171
1.8	3-Methoxymethylphenyl-	3-Methoxymethylphenyl-	51	158-161
1.9	2-Furyl-	2-Furyl-	80	243-246
1.10	2-Thienyl-	2-Thienyl-	5	223-225
1.11	3-Methylaminophenyl-	3-Methylaminophenyl-	8	177-179
1.12	Phenyl-	Phenyl-		175-178
1.13	3-Pyridyl-	3-Pyridyl-		326-328
1.14	2-Pyridyl-	2-Pyridyl-	25	>300°C

II. Darstellung von Triazinen der allgemeinen Formel (I) mit R³=R⁴ und R²≠H

Allgemeine Arbeitsvorschrift

In Anlehnung an literaturbekannte Verfahren (z. B. J. Heterocycl. Chem. 13, (1976) 917) werden zu 0,105 mol Nitril (1) und 0,025 mol des entsprechend substituierten Guanidinhydrochlorids (oder 0,0125 mol Guanidincarbonat oder -Sulfat) in 50 ml DMSO 0,05 mol Natriumhydrid (60%-ige Dispersion in Mineralöl) gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird weitere 20 bis 24 h bei 75°C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird der Ansatz auf 50 ml Eiswasser gegeben. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Reinigung der rohen Triazine (I) erfolgt durch Umkristallisieren aus einem Alkohol.

Nach diesem Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen hergestellt.

Tabelle 2

Nr.	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Ausbeute [%]	Fp. [°C]
2.1	H-	Methyl-	Phenyl-	Phenyl-	60	140-141
2.2	H-	Ethyl-	Phenyl-	Phenyl-	18	85
2.3	Methyl-	Methyl-	Phenyl-	Phenyl-	13	167-168

III. Darstellung von Triazinen der allgemeinen Formel (I) mit R³≠R⁴

A) Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Herstellung der Imidoester (3)

Variante 1

Zu 0,6 mol Nitril (1) werden in 550 ml Ether 1,2 mol Methanol gegeben. Anschließend wird bei 10–15°C solange

HCl-Gas eingeleitet, bis die Lösung gesättigt ist und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Imidoesterhydrochlorid wird kristallisiert, abgesaugt, mit Ether gewaschen und anschließend bei 10°C in eine Mischung aus 1,4 mol KOH in 700 ml Wasser und 1,7 l Dichlormethan eingetragen. Nach 10 bis 15 minütigem Rühren wird die organische Phase abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Variante B

In 5 ml wasserfreiem Methanol werden 52 mmol Natrium gelöst. Bei 10–15°C werden 52 mmol Nitril (1), gegebenenfalls in Methanol gelöst, zugetropft. Anschließend wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 100 ml Dichlormethan zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben die Imidoester (3) als Öl oder Feststoff. Die Rohprodukte werden ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

B) Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Herstellung der Acylimidate (5)

Zu 19,5 mol Imidoester (3) in 60 ml Toluol werden 21,5 mmol Triethylamin gegeben. Nach Kühlung auf 0–2°C werden 21,5 mmol des Säurechlorids (4) langsam zugetropft und anschließend solange bei Raumtemperatur gerührt bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum Lösungsmittel befreit. Die erhaltenen Rohprodukte werden ohne weitere Reinigung in die nächsten Stufe eingesetzt.

C) Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Herstellung der Triazine (I)

Guanidinhydrochlorid (90,9 mmol) wird zur Darstellung der freien Base zu einer Lösung von Natriummethanolat (90,9 mmol) in 75 ml wasserfreiem Ethanol gegeben und bei Raumtemperatur 20 min gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das so erhaltene Guanidin in 30 ml wasserfreiem tert.-Butanol aufgenommen, bei Raumtemperatur unter Rühren mit einer Lösung von Acylimidat (5) (43,6 mmol) in 150 ml tert.-Butanol versetzt und bis zum vollständigen Umsatz (1–17 h) bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Die reinen Triazine (I) werden durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel erhalten.

Entsprechend dieser Arbeitsvorschrift wurden u. a. die folgenden Verbindungen erhalten.

Tabelle 3

Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]
3.1	Phenyl-	4-Pyridyl-	20	205-206
3.2	Phenyl-	3-Pyridyl-	7	209-210
3.3	Phenyl-	Cyclohexyl-	25	167-168
3.4	Phenyl-	4-Methoxyphenyl-	8	207-209
3.5	3-Pyridyl-	3-Methoxyphenyl-	86	234-237
3.6	3-Pyridyl-	3,5-Dimethoxyphenyl-	26	231-233
3.7	Phenyl-	2-Pyridyl-	42	227-229
3.8	Phenyl-	3,5-Dimethoxyphenyl-	57	174-176
3.9	Phenyl-	3-Methoxy-cyclohexyl-	39	202-204
3.10	Phenyl-	3-Methoxyphenyl-	70	184-185
3.11	Phenyl-	4-Methoxy-cyclohexyl-	71	129-137
3.12	3-Methoxyphenyl-	4-Methylphenyl-	60	184-186
3.13	3-Methoxyphenyl-	3,5-Dimethoxyphenyl-	63	169-171
3.14	3-Methoxyphenyl-	3-Methylphenyl-	56	166-168

Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]
3.15	3-Methoxyphenyl-	2-Methylphenyl-	36	139-141
3.16	3-Pyridyl-	4-Chlorphenyl-	58	240-241
3.17	3-Pyridyl-	3-Chlorphenyl-	61	223-224
3.18	3-Pyridyl-	2-Furyl-	80	238-239
3.19	3-Pyridyl-	2,3-Dimethoxyphenyl-	72	250-252
3.20	3-Pyridyl-	3-Thienyl-	55	234-235
3.21	3-Pyridyl-	2-Thienyl-	53	239-241
3.22	3-Pyridyl-	Cyclohexyl-	23	195-196
3.23	3-Methoxyphenyl-	2,3-Dimethoxyphenyl-	71	165-166
3.24	3-Pyridyl-	3-Furyl-	58	234-235
3.25	3-Pyridyl-	2-Chlorphenyl-	44	214-217
3.26	3-Pyridyl-	4-Tetrahydropyranyl-	66	190-191
3.27	3-Pyridyl-	Biphenyl-	63	247-249
3.28	3-Pyridyl-	2-Tetrahydrofuran-yl-	17	174-176
3.29	3-Methoxyphenyl-	2-Chlorphenyl-	43	152-155
3.30	3-Pyridyl-	4-Methylphenyl-	64	207-210
3.31	3-Pyridyl-	3-Methylphenyl-	48	180-183
3.32	3-Pyridyl-	1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl-	37	159-160
3.33	3-Pyridyl-	4-N-Pyrrolyl-phenyl-	16	242-245
3.34	3-Pyridyl-	4-Fluorphenyl-	88	267-269
3.35	3-Methoxyphenyl-	3-Chlorphenyl-	72	165-167
3.36	3-Pyridyl-	3,5-Dimethylphenyl-	76	248-252
3.37	3-Pyridyl-	3,4-Dimethylphenyl-	51	196-199
3.38	3-Methoxyphenyl-	4-Chlorphenyl-	86	197-199
3.39	3-Pyridyl-	4-Chlor-3-methylphenyl-	59	216-218
3.40	3-Pyridyl-	4-Trifluormethylphenyl-	63	220-222
3.41	3-Pyridyl-	3-Trifluormethylphenyl-	79	177-179
3.42	3-Pyridyl-	4-tert.-Butyl-phenyl-	42	215-217
3.43	Phenyl-	3-Nitrophenyl-	73	221-223
3.44	3-Pyridyl-	3-Methyl-2-furyl-	46	254-257
3.45	3-Pyridyl-	5-Methyl-2-furyl-	10	205-208
3.46	3-Pyridyl-	6-Chlor-3-pyridyl-	95	301-303
3.47	Phenyl-	6-Chlor-3-pyridyl-	65	220-222
3.48	Phenyl-	1,3-Pyrimidin-2-yl-	12	250-254
3.49	Phenyl-	1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl-	51	164-166

Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]
3.50	Phenyl-	3-Methoxymethylphenyl-	79	180-182
3.51	3-Pyridyl-	3-Methoxymethylphenyl-	69	204-207
3.52	Phenyl-	3,4-Methylenedioxyphenyl-	51	237-239
3.53	Phenyl-	6-Methyl-3-pyridyl-	n.b.	226-228
3.54	Phenyl-	3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenyl-	47	157-159
3.55	Phenyl-	1,3-Pyrimidin-5-yl-	69	266-269
3.56	3-Pyridyl-	3,4-Methylenedioxyphenyl-	79	238-241
3.57	3-Pyridyl-	3-Nitrophenyl-	91	260-262
3.58	Phenyl-	3-Methyl-2-furyl-	66	237-239
3.59	3-Pyridyl-	2-Methyl-3-furyl-	26	207-209
3.60	3-Pyridyl-	3-Methoxymethyl-2-furyl-	51	219-222
3.61	3-Pyridyl-	3-Methyl-2-thienyl-	22	207-208
3.62	3-Pyridyl-	2-Benzo[b]furanyl-	47	239-241
3.63	1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl-	3-Methyl-2-furyl-	45	204-206
3.64	3-Pyridyl-	1,3-Dithiolan-2-yl-	55	218-220
3.65	3-Pyridyl-	5-Nitro-2-furyl-	59	313-314
3.66	3-Pyridyl-	5-Methyl-3-furyl-	45	213-217
3.67	3-Pyridyl-	2,5-Dimethyl-3-furyl-	23	180-182
3.68	3-Pyridyl-	5-Nitro-3-thienyl-	40	261-263
3.69	3-Pyridyl-	4,5-Dimethyl-2-furyl-	10	223-224
3.70	3-Pyridyl-	2-Methyl-5- <i>t</i> -butyl-3-furyl-	53	157-159
3.71	3-Pyridyl-	2-Methyl-5-phenyl-3-furyl-	74	242-243
3.72	3-Pyridyl-	5(1,2-Oxazol-3-yl)-3-thienyl-	11	240(Zers.)
3.73	3-Pyridyl-	2,5-Dichlor-3-thienyl-	78	236-238
3.74	3-Pyridyl-	4-Ethyl-phenyl-	22	191-193
3.75	3-Pyridyl-	3,4-Dichlorphenyl-	100	249-251
3.76	3-Pyridyl-	4-Nitrophenyl-	67	302-304
3.77	Phenyl-	4-Nitrophenyl-	71	198-200
3.78	Phenyl-	2-Nitrophenyl-	12	164-166
3.79	3-Pyridyl-	3,4-Difluorphenyl-	80	236-238
3.80	3-Pyridyl-	4- <i>n</i> -Propyl-phenyl-	29	190-192
3.81	Phenyl-	3-Nitro-4-methylphenyl-	82	178-182
3.82	Phenyl-	3-Methyl-4-nitrophenyl-	85	206-208
3.83	3-Pyridyl-	2-Methyl-3-thienyl-	54	194-197
3.84	1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl-	3-Nitrophenyl-	65	220-222

Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]	
3.85	1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl-	3-Chlorphenyl-	44	167-170	5
3.86	1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl-	3,4-Methylenedioxyphenyl-	71	207-210	
3.87	1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl-	4-Chlor-3-methylphenyl-	68	185-187	10
3.88	3-Pyridyl-	2,3-Methylenedioxyphenyl-	30	236-238	
3.89	Phenyl-	2,3-Methylenedioxyphenyl-	54	230-232	
3.90	3-Pyridyl-	3-Chlor-4-methylphenyl-	56	207-209	15
3.91	3-Pyridyl-	3-Ethyl-phenyl-	46	144-146	
3.92	3-Pyridyl-	1-Cyclopentenyl-	43	218-220	
3.93	3-Pyridyl-	1-Cyclohexenyl-	14	156-157	20
3.94	3-Pyridyl-	Cycloheptyl-	64	170-172	
3.95	Phenyl-	2-(3-Pyridyl)-ethylen-	63	201-203	
3.96	Phenyl-	3-Pyridylmethyl-	62	192-193	25
3.97	3-Pyridyl-	3-Pyridylmethyl-	28	198-200	
3.98	Phenyl-	1,2-Oxazol-5-yl-	61	221-223	
3.99	3-Pyridyl-	1,2-Oxazol-5-yl-	57	223(Zers.)	30
3.100	Phenyl-	4,5-Dichlor-(1,2-thiazol)-3-yl-	52	223-225	
3.101	Phenyl-	4-Methyl-(1-thia-2,3-diazol)-5-yl-	69	203-205	
3.102	3-Pyridyl-	4-Methyl-(1-thia-2,3-diazol)-5-yl-	41	268-270	35
3.103	Phenyl-	2-(4-Pyridyl)-ethylen-	30	259-261	
3.104	3-Pyridyl-	2,4-Dimethyl-(1,3-thiazol)-5-yl-	42	239-241	
3.105	Phenyl-	1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl-	2	237-238	40
3.106	Phenyl-	2-Methyl-3-pyridyl-	13	223-225	
3.107	3-Pyridyl-	1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl-	37	284-287	
3.108	Phenyl-	2,4-Dimethyl-(1,3-thiazol)-5-yl-	27	206-209	45
3.109	Phenyl-	1-Methyl-pyrazol-4-yl-	14	206-209	
3.110	3-Pyridyl-	1-Methyl-pyrazol-4-yl-	19	269-271	
3.111	Phenyl-	1-Methyl-imidazol-2-yl-	21	227-229	50
3.112	4-Methylphenyl-	1-Methyl-imidazol-2-yl-	11	264-266	
3.113	Phenyl-	Methoxymethyl-	31	162-165	
3.114	3-Pyridyl-	3-Fluorphenyl-	53	222-227	55
3.115	3-Pyridyl-	2-Fluorphenyl-	57	193-195	
3.116	3-Pyridyl-	5-Methyl-2-thienyl-	n.b.	190-193	
3.117	3-Pyridyl-	5-Chlor-3-thienyl-	63	226-228	60
3.118	3-Pyridyl-	5-Nitro-3-thienyl-	66	287-289	
3.119	3-Pyridyl-	4,5-Dichlor-(1,2-thiazol)-3-yl-	69	268-270	
3.120	Phenyl-	2-Methylthio-3-pyridyl-	49	225-229	65
3.121	3-Pyridyl-	Cyclopropyl-	78	269-272	

IV. Derivatisierung geeignet substituierter Triazine der Formel (I)

A) Etherspaltung Methoxyaryl-substituierter Triazine

Das Methoxyaryl-substituierte Triazin wird mit einem 10fachen Überschuß an Pyridiniumbromid gut vermischt und bei 180–190°C Ölbadtemperatur 1–2 h gerührt. Anschließend wird die Schmelze auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 4N HCl verrieben, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Nach diesem Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen hergestellt.

Tabelle 4a

Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]
4.1	4-Hydroxyphenyl-	4-Hydroxyphenyl-	-	>310°C
4.2	3-Hydroxyphenyl-	3-Hydroxyphenyl-	86	272-274
4.3	2-Hydroxyphenyl-	2-Hydroxyphenyl-	63	>300°C
4.4	3-Hydroxyphenyl-	3-Pyridyl-	11	257-259
4.5	3,5-Dihydroxyphenyl-	3,5-Dihydroxyphenyl-	4	312-315
4.6	3,5-Dihydroxyphenyl-	3-Pyridyl-	36	>320°C
4.7	Phenyl-	3-Hydroxyphenyl-	11	225-227
4.8	Phenyl-	3,5-Dihydroxyphenyl-	15	290-292
4.9	3-Hydroxyphenyl-	4-Methylphenyl-	18	241-243
4.10	3,5-Dihydroxyphenyl-	3-Hydroxyphenyl-	21	290-293
4.11	3-Hydroxyphenyl-	3-Methylphenyl-	11	204-205
4.12	3-Hydroxyphenyl-	2-Methylphenyl-	12	205-206
4.13	2,3-Dihydroxyphenyl-	3-Pyridyl-	4	258-260
4.14	2,3-Dihydroxyphenyl-	3-Hydroxyphenyl-	8	274-277
4.15	3-Hydroxyphenyl-	2-Chlorphenyl-	4	212-214
4.16	3-Hydroxyphenyl-	3-Chlorphenyl-	5	233-236
4.17	3-Hydroxyphenyl-	4-Chlorphenyl-	8	275-277

B) Spaltung von Methoxyalkylethern

Es werden 7,0 mmol Triazin und 30,0 mmol Tetrabutylammoniumjodid in 20 ml Chloroform suspendiert. Bei Raumtemperatur werden anschließend 50,0 mmol BF₃-Etherat zugesetzt und die entstandene braune Lösung 16 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 200 ml Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit je 100 ml 5%iger NaHCO₃ Lösung (aq.), 5%iger Natriumthiosulfat-Lösung (aq.) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Ether aufgenommen, 6 h lang kräftig verrührt, abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.

Nach diesem Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen hergestellt.

Tabelle 4b

Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]
4.18	Phenyl-	4-Hydroxy-cyclohexyl-	65	189-190
4.19	Phenyl-	3-Hydroxy-cyclohexyl-	46	148-152
4.20	Phenyl-	3-Hydroxymethylphenyl-	6	200-202

C) Hydrierungen von Nitroverbindungen

In 30 ml Tetrahydrofuran werden 10 mmol Triazin aufgenommen und mit ca. 1 g Raney-Nickel (MeOH feucht) bei 24–30°C und 5,0 bar 5–7 h hydriert. Nach Abtrennung des Raney-Nickels wird der Ansatz über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Nach diesem Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen dargestellt.

Tabelle 4c











Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]
4.21	Phenyl-	3-Aminophenyl-	89	167-170
4.22	Phenyl-	3-Amino-4-methylphenyl-	100	191-192
4.23	Phenyl-	4-Amino-3-methylphenyl-	88	181-182
4.24	Phenyl-	4-Aminophenyl-	4	222-224
4.25	3-Pridyl-	3-Aminophenyl-	82	247-249

D) O- und N-Acylierungen

In 30–50 ml Dichlormethan werden 5,3 mmol Triazin suspendiert und mit 26,5 mmol Pyridin versetzt. Bei 5–7°C werden langsam 7,5 mmol Säurechlorid oder -anhydrid zugesetzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 1–5 h gerührt. Liegt eine Suspension vor, wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und gegebenenfalls ein alkoholisches Lösungsmittel zugesetzt. Liegt eine Lösung vor, wird mit Wasser und 1N HCl (aq.) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Nach diesem Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen dargestellt.

Tabelle 4d

Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]
4.26	Phenyl-	3-Acetoxy-phenyl-	62	168-170
4.27	3-Acetoxy-phenyl-	3-Acetoxy-phenyl-	35	248-250
4.28			68	230-232
4.29			44	196-198
4.30			36	205-207
4.31			53	160-163
4.32	Phenyl-	3-N-Acetylaminophenyl-	73	224-228
4.33	Phenyl-		72	283 (Zers.)
4.34	Phenyl-		71	297-299
4.35	Phenyl-	4-N-Acetylaminophenyl-	91	286-289
4.36	3-Pyridyl-	3-N-Acetylaminophenyl-	72	300-302

E) Oxidationen

In 25 ml Dichlormethan werden 1,9 mmol Triazin suspendiert. Anschließend werden 1,7 Äquivalente Pyridinium-chlorochromat zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird mit 50 ml Dichlormethan verdünnt, und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, eingedunstet und der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

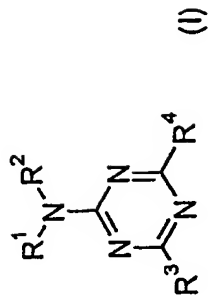
Nach diesem Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen hergestellt.











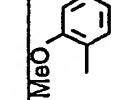
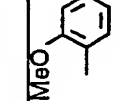
Tabelle 4e

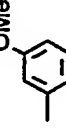
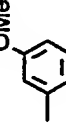
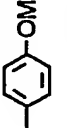
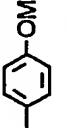
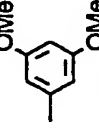
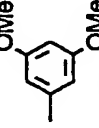
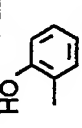
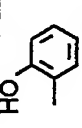
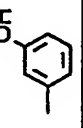
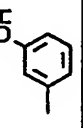
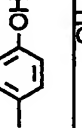
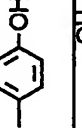
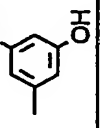
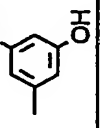
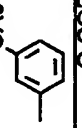
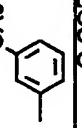
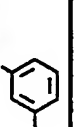
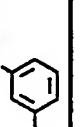
Nr.	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	Fp [°C]
4.37	Phenyl-	3-Acetyl-phenyl-	90	191-193

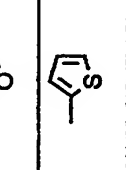
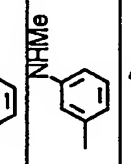
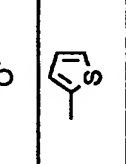
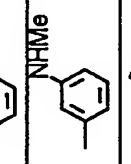
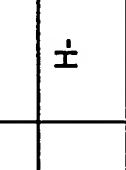
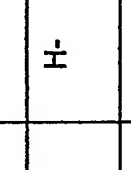
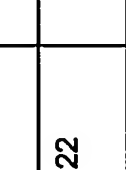
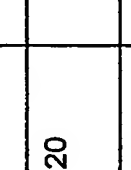
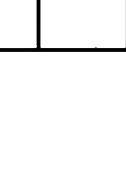
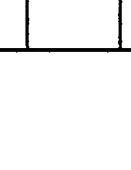

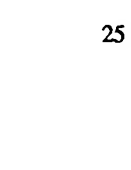
Tabelle 5 faßt die in Analogie zu den zuvor beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zusammen.



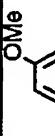
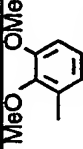

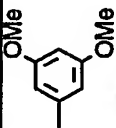
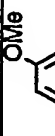



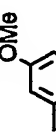

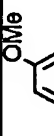

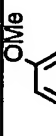
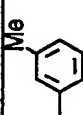
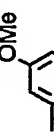

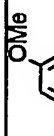
Tabelle 5


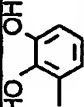

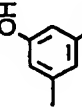

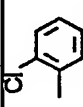

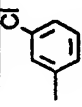

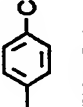

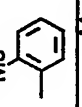

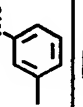

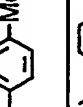
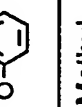






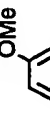

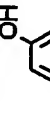



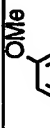



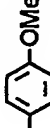



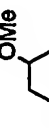

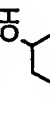
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
1	H-	H-			130-134	2-Amino-4,6-dicyclohexyl-1,3,5-triazin
2	H-	H-			175-178	2-Amino-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin
3	H-	Methyl-			140-141	2-Methylamino-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin
4	H-	Ethyl-			85	2-Ethylamino-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin
5	Methyl-	Methyl-			167-168	2-Dimethylamino-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin
6	H-	H-			188-190	2-Amino-4,6-bis(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin






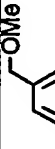

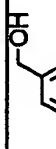

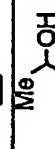



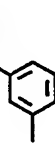





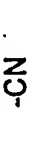
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
7	H-	H-			168-169	2-Amino-4,6-bis(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
8	H-	H-			212-213	2-Amino-4,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
9	H-	H-			221-224	2-Amino-4,6-bis(3,5-dimethoxyphenyl)-1,3,5-triazin
10	H-	H-			>300	2-Amino-4,6-bis(2-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
11	H-	H-			272-274	2-Amino-4,6-bis(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
12	H-	H-			>310	2-Amino-4,6-bis(4-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
13	H-	H-			312-315	2-Amino-4,6-bis(3,5-dihydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
14	H-	H-			248-250	2-Amino-4,6-bis(3-acetoxyphenyl)-1,3,5-triazin
15	H-	H-			230-232	2-Amino-4,6-bis(3-ethylcarbonyloxyphenyl)-1,3,5-triazin


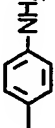



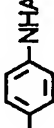

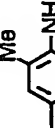

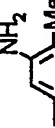

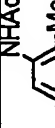

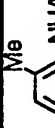



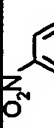

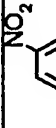
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
16	H-	H-			196-198	2-Amino-4,6-bis(3-phenyl-carbonyloxy-phenyl)-1,3,5-triazin
17	H-	H-			205-207	2-Amino-4,6-bis(3-phenyloxy-carbonyloxy-phenyl)-1,3,5-triazin
18	H-	H-			160-163	2-Amino-4,6-bis(3-trifluormethan-sulfonyloxyphenyl)-1,3,5-triazin
19	H-	H-			158-161	2-Amino-4,6-bis(3-methoxymethylphenyl)-1,3,5-triazin
20	H-	H-			177-179	2-Amino-4,6-bis(3-methylaminophenyl)-1,3,5-triazin
21	H-	H-			243-246	2-Amino-4,6-bis(2-furyl)-1,3,5-triazin
22	H-	H-			223-225	2-Amino-4,6-bis(2-thienyl)-1,3,5-triazin
23	H-	H-			169-171	2-Amino-4,6-bis(1,5-dimethyl-pyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin
24	H-	H-			>300	2-Amino-4,6-bis(2-pyridyl)-1,3,5-triazin
25	H-	H-			326-328	2-Amino-4,6-bis(3-pyridyl)-1,3,5-triazin






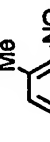







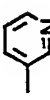





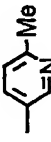
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
26	H-	H-			>300	2-Amino-4,6-bis(4-pyridyl)-1,3,5-triazin
27	H-	H-			165-166	2-Amino-4-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
28	H-	H-			169-171	2-Amino-4-(3,5-dimethoxyphenyl)-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
29	H-	H-			152-155	2-Amino-4-(2-chlorophenyl)-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
30	H-	H-			165-167	2-Amino-4-(3-chlorophenyl)-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
31	H-	H-			197-199	2-Amino-4-(4-chlorophenyl)-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
32	H-	H-			139-141	2-Amino-4-(2-methylphenyl)-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
33	H-	H-			166-168	2-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-6-(3-methylphenyl)-1,3,5-triazin
34	H-	H-			184-186	2-Amino-4-(4-methylphenyl)-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
35	H-	H-		-NH ₂	218-221	2,4-Diamino-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin





















Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
36	H-	H-			274-277	2-Amino-4-(2,3-dihydroxyphenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
37	H-	H-			290-293	2-Amino-4-(3,5-dihydroxyphenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
38	H-	H-			212-214	2-Amino-4-(2-chlorophenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
39	H-	H-			233-236	2-Amino-4-(3-chlorophenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
40	H-	H-			275-277	2-Amino-4-(4-chlorophenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
41	H-	H-			205-206	2-Amino-4-(2-methylphenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
42	H-	H-			204-205	2-Amino-4-(3-hydroxyphenyl)-6-(3-methylphenyl)-1,3,5-triazin
43	H-	H-			241-243	2-Amino-4-(3-hydroxyphenyl)-6-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazin
44	H-	H-	Methyl-		246-247	2-Amino-4-phenoxy-6-methyl-1,3,5-triazin
45	H-	H-		Methyl-	153-156	2-Amino-4-phenyl-6-methyl-1,3,5-triazin


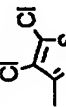

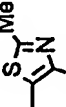

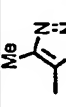



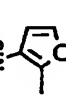

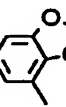





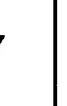
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
46	H-	H-			189-190	2-Amino-4-phenoxy-6-phenyl-1,3,5-triazin
47	H-	H-			184-185	2-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
48	H-	H-			225-227	2-Amino-4-(3-hydroxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
49	H-	H-			168-170	2-Amino-4-(3-acetoxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
50	H-	H-			174-176	2-Amino-4-(3,5-dimethoxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
51	H-	H-			290-292	2-Amino-4-(3,5-dihydroxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
52	H-	H-			207-209	2-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
53	H-	H-			167-168	2-Amino-4-phenyl-6-cyclohexyl-1,3,5-triazin
54	H-	H-			202-204	2-Amino-4-phenyl-6-(3-methoxycyclohexyl)-1,3,5-triazin
55	H-	H-			148-152	2-Amino-4-phenyl-6-(3-hydroxycyclohexyl)-1,3,5-triazin





















Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
56	H-	H-			129-137	2-Amino-4-phenyl-6-(4-methoxycyclohexyl)-1,3,5-triazin
57	H-	H-			189-190	2-Amino-4-phenyl-6-(4-hydroxycyclohexyl)-1,3,5-triazin
58	H-	H-			180-182	2-Amino-4-(3-methoxymethylphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
59	H-	H-			200-202	2-Amino-4-(3-hydroxymethylphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
60	H-	H-			157-159	2-Amino-4-(3-(1-hydroxyethyl)-phenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
61	H-	H-			191-193	2-Amino-4-(3-acetylphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
62	H-	H-			162-165	2-Amino-4-phenyl-6-methoxymethyl-1,3,5-triazin
63	H-	H-			203-205	2-Amino-4-(carboxymethyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
64	H-	H-			210-213	2-Amino-4-cyano-6-phenyl-1,3,5-triazin
65	H-	H-			167-170	2-Amino-4-(3-aminophenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin


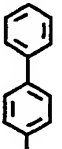

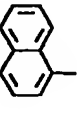



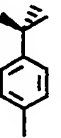



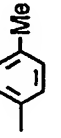





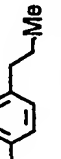

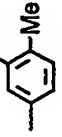
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
66	H-	H-			222-224	2-Amino-4-(4-aminophenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
67	H-	H-			224-228	2-Amino-4-(3-acetylamino-phenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
68	H-	H-			286-289	2-Amino-4-(4-acetylamino-phenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
69	H-	H-			181-182	2-Amino-4-(3-methyl-4-aminophenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
70	H-	H-			191-192	2-Amino-4-(3-amino-4-methylphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
71	H-	H-			297-299	2-Amino-4-(3-acetylamino-4-methylphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
72	H-	H-			283	2-Amino-4-(3-methyl-4-acetylamino-phenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
73	H-	H-			207-209	2-Amino-4-phenylamino-6-phenyl-1,3,5-triazin
74	H-	H-			164-166	2-Amino-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
75	H-	H-			221-223	2-Amino-4-(3-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin


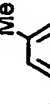

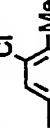

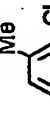













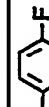
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
76	H-	H-			198-200	2-Amino-4-(4-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
77	H-	H-			178-182	2-Amino-4-(4-methyl-3-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
78	H-	H-			206-208	2-Amino-4-(3-methyl-4-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
79	H-	H-			250-254	2-Amino-4-(1,3-pyrimidin-2-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
80	H-	H-			266-269	2-Amino-4-(1,3-pyrimidin-5-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
81	H-	H-			227-229	2-Amino-4-(2-pyridyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
82	H-	H-			209-210	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
83	H-	H-			205-206	2-Amino-4-(4-pyridyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
84	H-	H-			220-222	2-Amino-4-(6-chloro-3-pyridyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
85	H-	H-			226-228	2-Amino-4-(6-methyl-3-pyridyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin


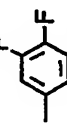

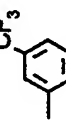

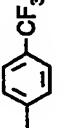

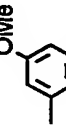

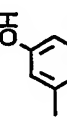

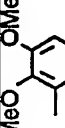

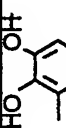

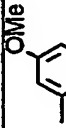

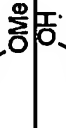
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
86	H-	H-			223-225	2-Amino-4-(2-methyl-3-pyridyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
87	H-	H-			225-229	2-Amino-4-(2-methylthio-3-pyridyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
88	H-	H-			192-193	2-Amino-4-phenyl-6-(4-pyridyl-methyl)-1,3,5-triazin
89	H-	H-			201-203	2-Amino-4-(2-(3-pyridyl)-ethylen)-6-phenyl-1,3,5-triazin
90	H-	H-			259-261	2-Amino-4-(2-(4-pyridyl)-ethylen)-6-phenyl-1,3,5-triazin
91	H-	H-			164-166	2-Amino-4-(1,5-dimethyl-pyrrol-2-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
92	H-	H-			227-229	2-Amino-4-(1-methyl-imidazol-2-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
93	H-	H-			264-266	2-Amino-4-(1-methyl-imidazol-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazin
94	H-	H-			206-209	2-Amino-4-(1-methyl-pyrazol-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
95	H-	H-			237-238	2-Amino-4-(1,5-dimethyl-pyrazol-3-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin


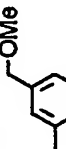

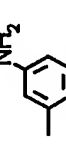

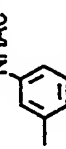

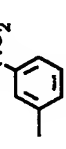





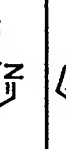

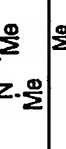

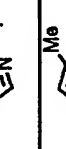

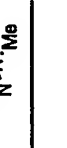
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
96	H-	H-			223-225	2-Amino-4-(4,5-dichloro-(1,2-thiazol)-3-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
97	H-	H-			206-209	2-Amino-4-(2,4-dimethyl-(1,3-thiazol)-5-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
98	H-	H-			203-205	2-Amino-4-(4-methyl-(1-thia-2,3-diazol)-5-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
99	H-	H-			221-223	2-Amino-4-(oxazol-5-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
100	H-	H-			237-239	2-Amino-4-(3-methyl-furan-2-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
101	H-	H-			230-232	2-Amino-4-(2,3-methylenedioxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
102	H-	H-			237-239	2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin
103	H-	H-		-COOMe	267-270	2-Amino-4-carboxymethyl-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
104	H-	H-		t-Butyl-	133-134	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-tert.-butyl-1,3,5-triazin
105	H-	H-			269-272	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-cyclopropyl-1,3,5-triazin




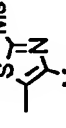

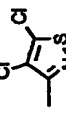

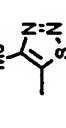



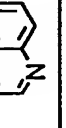

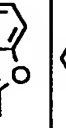

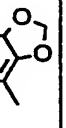

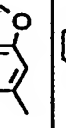


Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
106	H ⁻	H ⁻			201-202	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-cyclopentyl-1,3,5-triazin
107	H ⁻	H ⁻			195-196	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-cyclohexyl-1,3,5-triazin
108	H ⁻	H ⁻			160-172	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-cycloheptyl-1,3,5-triazin
109	H ⁻	H ⁻			218-220	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(cyclopenten-1-yl)-1,3,5-triazin
110	H ⁻	H ⁻			156-157	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(cyclohexen-1-yl)-1,3,5-triazin
111	H ⁻	H ⁻			198-200	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-pyridyl-methyl)-1,3,5-triazin
112	H ⁻	H ⁻			213-214	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-benzyl-1,3,5-triazin
113	H ⁻	H ⁻			227-230	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2-phenylethyl)-1,3,5-triazin
114	H ⁻	H ⁻			206-208	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2-phenylethyl)-1,3,5-triazin
115	H ⁻	H ⁻			215-217	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2-phenylethynyl)-1,3,5-triazin





















Beispiel	-R1	-R2	-R3	-R4	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
116	H-	H-			247-249	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-p-biphenyl-1,3,5-triazin
117	H-	H-			220-222	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(1-naphthyl)-1,3,5-triazin
118	H-	H-			233-234	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2-naphthyl)-1,3,5-triazin
119	H-	H-			215-217	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-tert-butylphenyl)-1,3,5-triazin
120	H-	H-			180-183	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-methylphenyl)-1,3,5-triazin
121	H-	H-			207-210	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazin
122	H-	H-			191-193	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-ethylphenyl)-1,3,5-triazin
123	H-	H-			144-146	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-ethylphenyl)-1,3,5-triazin
124	H-	H-			190-192	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-n-propylphenyl)-1,3,5-triazin
125	H-	H-			196-199	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3,4-dimethylphenyl)-1,3,5-triazin


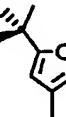

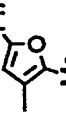





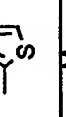



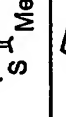

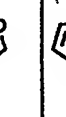

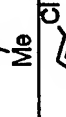

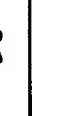
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
126	H-	H-			248-252	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3,5-dimethylphenyl)-1,3,5-triazin
127	H-	H-			207-209	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-chloro-4-methylphenyl)-1,3,5-triazin
128	H-	H-			216-218	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-chloro-3-methylphenyl)-1,3,5-triazin
129	H-	H-			214-217	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2-chlorophenyl)-1,3,5-triazin
130	H-	H-			223-224	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-chlorophenyl)-1,3,5-triazin
131	H-	H-			240-241	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-chlorophenyl)-1,3,5-triazin
132	H-	H-			249-251	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1,3,5-triazin
133	H-	H-			193-195	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2-fluorophenyl)-1,3,5-triazin
134	H-	H-			222-227	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-fluorophenyl)-1,3,5-triazin
135	H-	H-			267-269	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-fluorophenyl)-1,3,5-triazin




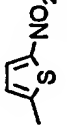

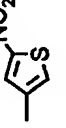

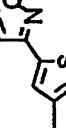

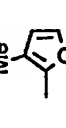

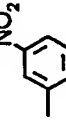

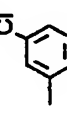

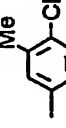


Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
136	H-	H-			236-238	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin
137	H-	H-			177-179	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-trifluoromethylphenyl)-1,3,5-triazin
138	H-	H-			220-222	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-trifluoromethylphenyl)-1,3,5-triazin
139	H-	H-			234-237	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
140	H-	H-			257-259	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
141	H-	H-			250-252	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2,3-dimethoxyphenyl)-1,3,5-triazin
142	H-	H-			258-260	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2,3-dihydroxyphenyl)-1,3,5-triazin
143	H-	H-			231-233	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,3,5-triazin
144	H-	H-			>320	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3,5-dihydroxyphenyl)-1,3,5-triazin

Beispiel	-R1	-R2	-R3	-R4	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
145	H-	H-			204-207	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-methoxymethylphenyl)-1,3,5-triazin
146	H-	H-			247-249	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-aminophenyl)-1,3,5-triazin
147	H-	H-			300-302	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-acetylaminophenyl)-1,3,5-triazin
148	H-	H-			260-262	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazin
149	H-	H-			302-304	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-nitrophenyl)-1,3,5-triazin
150	H-	H-			242-245	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-N-pyrrolyl-phenyl)-1,3,5-triazin
151	H-	H-			301-303	2-Amino-4-(6-chloro-3-pyridyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
152	H-	H-			159-160	2-Amino-4-(1,5-dimethyl-pyrazol-2-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
153	H-	H-			269-271	2-Amino-4-(1-methyl-(1,2-pyrazol)-4-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
154	H-	H-			284-287	2-Amino-4-(1,5-dimethyl-(1,2-pyrazol)-3-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin

Beispiel	-R1	-R2	-R3	-R4	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
155	H-	H-			223 (Zers.)	2-Amino-4-(1,2-oxazol-5-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
156	H-	H-			239-241	2-Amino-4-(2,4-dimethyl-(1,3-thiazol)-5-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
157	H-	H-			268-270	2-Amino-4-(4,5-dichloro-(1,2-thiazol)-3-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
158	H-	H-			268-270	2-Amino-4-(4-methyl-(1-thia-2,3-diazol)-5-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
159	H-	H-			247-250	2-Amino-4-(quinolin-2-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
160	H-	H-			296-298	2-Amino-4-(quinolin-3-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
161	H-	H-			239-241	2-Amino-4-(benzo[b]furan-2-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
162	H-	H-			236-238	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(2,3-methylenedioxyphenyl)-1,3,5-triazin
163	H-	H-			238-241	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,3,5-triazin
164	H-	H-			190-191	2-Amino-4-(3-pyridyl)-6-(4-tetrahydropyran-4-yl)-1,3,5-triazin

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
165	H-	H-			174-176	2-Amino-4-(2-tetrahydrofuryl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
166	H-	H-			238-239	2-Amino-4-(2-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
167	H-	H-			254-257	2-Amino-4-(3-methyl-2-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
168	H-	H-			205-208	2-Amino-4-(5-methyl-2-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
169	H-	H-			223-224	2-Amino-4-(4,5-dimethyl-2-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
170	H-	H-			219-222	2-Amino-4-(3-methoxymethyl-2-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
171	H-	H-			313-314	2-Amino-4-(5-nitro-2-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
172	H-	H-			234-235	2-Amino-4-(3-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
173	H-	H-			207-209	2-Amino-4-(2-methyl-3-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
174	H-	H-			180-182	2-Amino-4-(2,5-dimethyl-3-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
175	H-	H-			157-159	2-Amino-4-(2-methyl-5-tert.-butyl-3-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
176	H-	H-			242-243	2-Amino-4-(2-methyl-5-phenyl-3-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
177	H-	H-			213-217	2-Amino-4-(5-methyl-3-furyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
178	H-	H-			218-220	2-Amino-4-(1,3-dithiolan-2-yl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
179	H-	H-			239-241	2-Amino-4-(2-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
180	H-	H-			207-208	2-Amino-4-(3-methyl-2-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
181	H-	H-			190-193	2-Amino-4-(5-methyl-2-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
182	H-	H-			234-235	2-Amino-4-(3-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
183	H-	H-			194-197	2-Amino-4-(2-methyl-3-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
184	H-	H-			226-228	2-Amino-4-(5-chlor-3-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	Fp [°C]	Chemische Bezeichnung
185	H-	H-			236-238	2-Amino-4-(2,5-dichloro-3-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
186	H-	H-			287-289	2-Amino-4-(5-nitro-2-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
187	H-	H-			261-263	2-Amino-4-(5-nitro-3-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
188	H-	H-			240 (Zers.)	2-Amino-4-(5-(1,2-oxazol-3-yl)-3-thienyl)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin
189	H-	H-			204-206	2-Amino-4-(3-methyl-2-furyl)-6-(1,5-dimethyl-pyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin
190	H-	H-			220-222	2-Amino-4-(1,5-dimethyl-pyrrol-2-yl)-6-(3-nitrophényl)-1,3,5-triazin
191	H-	H-			167-170	2-Amino-4-(1,5-dimethyl-pyrrol-2-yl)-6-(3-chlorophényl)-1,3,5-triazin
192	H-	H-			185-187	2-Amino-4-(1,5-dimethyl-pyrrol-2-yl)-6-(4-chlor-3-methylphenyl)-1,3,5-triazin
193	H-	H-			207-210	2-Amino-4-(1,5-dimethyl-pyrrol-2-yl)-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,3,5-triazin

Die Strukturen der zuvor synthetisierten Beispiele der Verbindungen (I) wurden unter anderem durch NMR-Spektroskopie bestätigt. Im Folgenden werden NMR-spektroskopische Daten ausgewählter Verbindungen aufgeführt.

DE 197 35 800 A 1

Beispiel (2)	
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 8.54–7.45 (10H, m, aryl-H); 7.65 (2H, s, broad, NH ₂).	
Beispiel (4)	5
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 8.57–7.50 (10H, m, aryl-H); 8.14 (1H, t, J = 5.5 Hz, NH); 3.55 (2H, m, N-CH ₂); 1.25 (3H, t, J = 6.5 Hz, CH ₃).	
Beispiel (11)	10
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9.50 (2H, s, broad, OH); 7.89–6.99 (8H, m, aryl-H); 7.57 (2H, s, broad, NH ₂).	
Beispiel (13)	15
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9.48 (4H, s, broad, OH); 7.44 (2H, s, broad, NH ₂); 7.34 (4H, d, J = 2.0 Hz, aryl-H); 6.40 (2H, t, J = 2.0 Hz, aryl-H).	
Beispiel (20)	20
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 7.71–6.69 (8H, m, aryl-H); 7.47 (2H, s, broad, NH ₂); 5.87 (2H, q, J = 5.5 Hz, NH); 2.75 (6H, d, J = 5.5 Hz, CH ₃).	
Beispiel (36)	25
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 13.60, 9.78, 9.00 (3H, 3s, broad, OH); 8.04, 7.91 (2H, 2s, broad, NH ₂); 7.88–6.72 (7H, m, aryl-H).	
Beispiel (37)	30
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 7.93–6.94 (4H, m, aryl-H); 7.34 (2H, d, J = 2.0 Hz, aryl-H); 6.45 (1 H, t, J = 2.0 Hz, aryl-H); 7.62 (2H, s, broad, NH ₂); 5.47 (3H, s, broad, OH).	
Beispiel (39)	35
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9.70 (1 H, s, broad, OH); 8.45–6.94 (8H, m, aryl-H); 7.71 (2H, s, broad, NH ₂).	
Beispiel (40)	40
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9.69 (1 H, s, broad, OH); 8.46, 7.64 (4H, 2m, aryl-H); 7.95–6.94 (4H, m, aryl-H); 7.68 (2H, s, broad, NH ₂).	
Beispiel (42)	45
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9.70 (1 H, s, broad, OH); 8.62–6.94 (8H, m, aryl-H); 7.59 (2H, s, broad, NH ₂); 2.44 (3H, s, CH ₃).	
Beispiel (43)	50
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9.62 (1H, s, broad, OH); 8.37, 7.38 (4H, 2m, aryl-H); 7.96–6.93 (4H, m, aryl-H); 7.57 (2H, s, broad, NH ₂); 2.40 (3H, s, CH ₃).	
Beispiel (48)	55
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9.69 (1H, s, broad, OH); 8.46–6.99 (9H, m, aryl-H); 7.59 (2H, s, broad, NH ₂).	
Beispiel (49)	60
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 8.50–7.33 (9H, m, aryl-H); 7.71 (2H, s, broad, NH ₂); 2.33 (3H, s, CH ₃).	
Beispiel (51)	65
¹ H-NMR (250 MHz; DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9.55 (2H, s, broad, OH); 8.46–7.45 (5H, m, aryl-H); 7.56 (2H, s, broad, NH ₂); 7.38 (2H, d, J = 2.0 Hz, aryl-H); 6.41 (1H, t, J = 2.0 Hz, aryl-H).	

DE 197 35 800 A 1

Beispiel (58)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.52–7.50 (9H, m, aryl-H); 7.69 (2H, s, broad, NH₂); 4.53 (2H, s, CH₂-O); 3.33 (3H, s, CH₃).

Beispiel (59)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.52–7.43 (9H, m, aryl-H); 7.66 (2H, s, broad, NH₂); 5.34 (1H, t, J = 5.0 Hz, OH); 4.62 (3H, s, CH₃).

Beispiel (60)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.52–7.40 (9H, m, aryl-H); 7.66 (2H, s, broad, NH₂); 5.31 (1H, d, J = 3.5 Hz, OH); 4.84 (1H, m, CH); 1.39 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH₃).

Beispiel (61)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.10–7.50 (9H, m, aryl-H); 7.80 (2H, s, broad, NH₂); 2.68 (3H, s, CH₃).

Beispiel (65)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.50–6.71 (9H, m, aryl-H); 7.52 (2H, s, broad, NH₂); 5.28 (2H, s, broad, NH₂).

Beispiel (66)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.19, 6.64 (4H, 2m, aryl-H); 8.47–7.47 (5H, m, aryl-H); 7.31 (2H, s, broad, NH₂); 5.83 (2H, s, broad NH₂).

Beispiel (67)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.54 (1H, s, NHCO); 8.97–7.57 (9H, m, aryl-H); 7.90 (2H, s, broad, NH₂); 2.06 (3H, s, CH₃).

Beispiel (69)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.46–6.69 (8H, m, aryl-H); 7.31 (2H, s, broad, NH₂); 5.61 (2H, s, broad, NH₂); 2.14 (3H, s, CH₃).

Beispiel (70)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.45–6.68 (8H, m, aryl-H); 7.32 (2H, s, broad, NH₂); 5.61 (2H, s, broad, NH₂); 2.14 (3H, s, CH₃).

Beispiel (71)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.60 (1 H, s, NH); 8.51–7.33 (8H, m, aryl-H); 7.60 (2H, s, broad, NH₂); 2.29, 2.08 (6H, 2s, CH₃).

Beispiel (77)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.20–7.51 (9H, m, aryl-H); 7.84 (2H, s, broad, NH₂).

Beispiel (82)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.59, 8.76, 8.72, 7.57 (4H, 4m, pyridyl); 8.47–7.50 (5H, m, aryl-H); 7.53 (2H, s, broad, NH₂).

Beispiel (85)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.47, 8.63, 7.45 (3H, 3m, pyridyl-H); 8.52–7.50 (5H, m, aryl-H); 7.75 (2H, s, broad, NH₂); 2.58 (3H, s, CH₃).

Beispiel (102)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.50–7.47 (5H, m, aryl-H); 8.12, 7.91, 7.09 (3H, 3m, piperonyl-H); 7.57 (2H, s, broad, NH₂); 6.18 (2H, s, CH₂).

DE 197 35 800 A 1

Beispiel (121)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.59, 8.78, 8.72, 7.59 (4H, 4m, pyridyl); 8.39–7.37 (4H, 2m, aryl-H); 7.75 (2H, s, broad, NH₂); 2.42 (3H, s, CH₃).

5

Beispiel (127)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.56, 8.78, 8.72, 7.59 (4H, 4m, pyridyl-H); 8.43, 8.33, 7.55 (3H, 3m, aryl-H); 7.83 (2H, s, broad, NH₂); 2.43 (3H, s, CH₃).

10

Beispiel (128)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.60, 8.78, 8.74, 7.58 (4H, 4m, pyridyl-H); 8.44, 8.29, 7.59 (3H, 3m, aryl-H); 7.82 (2H, s, broad, NH₂); 2.46 (3H, s, CH₃).

15

Beispiel (130)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.67, 8.79, 8.74, 7.62 (4H, 4m, pyridyl); 8.47–7.52 (4H, m, aryl-H); 7.89 (2H, s, broad, NH₂).

20

Beispiel (131)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.59, 8.78, 8.71, 7.64 (4H, 4m, pyridyl-H); 8.49, 7.63 (4H, 2m, aryl-H); 7.83 (2H, s, broad, NH₂).

25

Beispiel (133)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.50, 8.78, 8.66, 7.58 (4H, 4m, pyridyl); 8.19–7.26 (4H, 2m, aryl-H); 7.87 (2H, s, broad, NH₂).

30

Beispiel (134)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.60, 8.79, 8.76, 7.62 (4H, 4m, pyridyl); 8.38–7.41 (4H, 2m, aryl-H); 7.89 (2H, s, broad, NH₂).

35

Beispiel (136)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.60, 8.78, 8.74, 7.60 (4H, 4m, pyridyl-H); 8.47–7.55 (3H, m, aryl-H); 7.88 (2H, s, broad, NH₂).

40

Beispiel (140)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.70 (1 H, s, broad, OH); 9.57, 8.72, 8.70, 7.60 (4H, 4m, pyridyl); 7.74 (2H, s, broad, NH₂); 7.95–6.94 (4H, m, aryl-H).

45

Beispiel (161)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.56, 8.78, 8.70, 7.60 (4H, 4m, pyridyl-H); 8.00 (1H, s, furyl-H); 8.01, 7.90 (2H, 2s, broad, NH₂); 7.85–7.28 (4H, m, benzofuranyl-H).

50

Beispiel (163)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.57, 8.77, 8.72, 7.57 (4H, 4m, pyridyl); 8.13, 7.93, 7.08 (3H, 3m, aryl-H); 7.69 (2H, s, broad, NH₂); 6.15 (2H, s, CH₂).

55

Beispiel (167)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.50, 8.76, 8.62, 7.58 (4H, 4m, pyridyl); 7.83, 6.62 (2H, 2d, J = 2.0 Hz, furyl-H); 7.70 (2H, s, broad, NH₂); 2.59 (3H, s, CH₃).

60

Beispiel (177)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.52, 8.76, 8.65, 7.57 (4H, 4m, pyridyl-H); 8.38, 6.68 (2H, 2d, J = 1.0 Hz, furyl-H); 7.64 (2H, s, broad, NH₂); 2.35 (3H, s, CH₃).

65

Beispiel (181)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.50, 8.77, 8.64, 7.52 (4H, 4m, pyridyl); 7.71 (2H, s, broad, NH₂); 7.94,

6.99 (2H, 2d, $J = 3.5$ Hz, thienyl-H); 2.54 (3H, s, CH_3).

Beispiel (186)

^1H -NMR (250 MHz; DMSO-d_6): δ [ppm] = 9.51, 8.78, 8.66, 7.59 (4H, 4m, pyridyl-H); 8.17, 8.07 (2H, 2d, $J = 4.0$ Hz, thienyl-H); 8.07 (2H, s, broad, NH_2).

Die nachfolgende Tabelle enthält KiA_1 (human) Rezeptorbindungswerte.

Tabelle 6

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Beispiel-Nr.:	KiA_1 [nM]
2	14,8
10	14
11	2,4
36	1,7
37	1,9
39	7,2
42	8,2
48	12,3
49	12,3
51	2,6
58	4,4
61	19,9
65	15,5
67	18,6
75	4
82	18
102	12,3
121	16,5
130	11,1
133	17,8
134	13
140	19,8
163	15,5
167	2,6
181	19,9

60

Die nachfolgende Tabelle enthält KiA_3 (human) Rezeptorbindungswerte.

65

Tabelle 7

Beispiel Nr.	K _i A ₃ [nM]	
4	20	5
13	16	
20	4,2	10
40	4,5	
43	5,6	15
59	9,8	
60	14,5	
65	11	20
66	9,2	
67	14	
69	12,5	25
70	2,3	
71	8,1	
77	8,0	30
85	17	
127	8,5	
128	19,5	35
131	13	
136	10	
161	15	40
177	18,5	
181	16,5	
186	13	45

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dichtungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethyldiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder

Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

- 5 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10–300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch ihrem Umfang zu beschränken:

10 Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)

Tabletten	pro Tablette
15 Wirkstoff	100 mg
Milchzucker	140 mg
Maisstärke	240 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
20 Magnesiumstearat	5 mg
	<u>500 mg</u>

- Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)

Tabletten	pro Tablette
30 Wirkstoff	80 mg
Maisstärke	190 mg
Milchzucker	55 mg
Mikrokristalline Cellulose	35 mg
35 Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	<u>400 mg</u>

- Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C)

Dragées	pro Dragée
50 Wirkstoff	5 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30 mg
Polyvinylpyrrolidon	3 mg
55 Magnesiumstearat	0,5 mg
	<u>80 mg</u>

- Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettierrmaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

D)

Kapseln	pro Kapsel	
Wirkstoff	50 mg	
Maisstärke	268,5 mg	5
Magnesiumstearat	1,5 mg	
	<u>320 mg</u>	

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

E)

Ampullenlösung		
Wirkstoff	50 mg	
Natriumchlorid	50 mg	
Aqua pro inj.	5 mg	20

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

F)

Suppositorien		30
Wirkstoff	50 mg	
Adeps solidus	<u>1650 mg</u>	
	1700 mg	

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

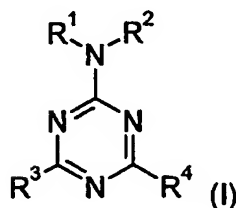
G)

orale Suspension		40
Wirkstoff	50 mg	
Hydroxyethylcellulose	50 mg	
Sorbinsäure	5 mg	
Sorbit (70%ig)	600 mg	45
Glycerin	200 mg	
Aroma	15 mg	
Wasser ad	5 ml	

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

Patentansprüche

1. Triazin-Derivate der allgemeinen Formel (I)



worin

R² Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl;

R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, CF₃, CF₃SO₂-O-, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy carbonyloxy;

R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyl-
oxy;

R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyloxy;

R⁴ ein über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Kette verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder

mit der Maßgabe, daß,
wenn R^2 Wasserstoff und R^3 Phenyl bedeutet,

wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,

wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Hydroxyphenyl bedeutet,

wenn R² Wasserstoff und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,

wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Methoxyphenyl bedeutet,

wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,

wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,

wenn R^2 Wasserstoff und R^3 4-Nitrophenyl bedeutet.

wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Nitrophenyl bedeutet.

wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl bedeutet.

wenn R^2 Wasserstoff und R^3 3-Pyridyl bedeutet.

wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Pyridyl bedeutet,

wenn R^2 Wasserstoff und R^3 2-Furyl bedeutet.

wenn R² Wasserstoff und R³ 5-Methyl-2-furyl bedeutet.

R³ und R⁴ nicht gleichzeitig 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Diethylaminophenyl, 2-Pyridyl, 4-Ethyl-2-pyridyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 5-Methyl-2-furyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl

wenn R^2 Methyl und R^3 Phenyl bedeutet.

wenn R^2 Methyl und R^3 2-Hydroxyphenyl bedeutet.

wenn R^2 Methyl und R^3 2,4-Dihydroxyphenyl be-

wenn R^2 Methyl und R^3 4-Chlorphenyl b

К числу 2,4-Дифтороксибензиль сел калий,

wenn R² Ethyl und R³ Phenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl sein kann;
wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl sein kann;
wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl bedeutet, 5
R⁴ nicht 2-Hydroxy-5-chlorphenyl sein kann;
wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-5-chlorphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl sein kann;
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. 10

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 worin
R¹ Wasserstoff;
R² Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl;
R³ C₃-C₆-Cycloalkyl;
R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, 15
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, CF₃, CF₃SO₂-O-, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-carbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy-carbonyloxy;
R³ Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrrolyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann; 20
R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;
R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;
R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, 25
CF₃, CF₃SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxy-carbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy-carbonyloxy;
R⁴ Benzyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkinyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenyl-alkoxy oder Phenylamino;
R⁴ Pyrimidinyl, Pyridyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -S-C₁-C₄-Alkyl; 30
R⁴ Pyridyl-C₁-C₄-alkyl oder Pyridyl-C₂-C₄-alkenyl;
R⁴ Furyl, welches gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂ oder Halogen substituiert sein kann;
R⁴ Tetrahydropyran-yl oder Tetrahydrofuran-yl; 35
R⁴ Thienyl, welches gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, Halogen, Oxazolyl oder NO₂ substituiert sein kann;
R⁴ Dithiolanyl, Thiolanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Chinoliny, Benzobenzofuran-yl, 3,4-Methylenedioxyphenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl, die gegebenenfalls substituiert sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, NO₂ oder Halogen, bedeutet, 40
mit der Maßgabe, daß,
wenn R² Wasserstoff und R³ Phenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, Phenylamino, Phenyl-alkoxy, 2-Hydroxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, Benzyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Brom-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet, 45
R⁴ nicht Phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl oder Phenyl-CH=CH- sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Hydroxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 4-Chlorphenyl sein kann; 50
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Methoxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet, 55
R⁴ nicht 4-Chlorphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Nitrophenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Nitrophenyl bedeutet,
R⁴ nicht 4-Nitrophenyl sein kann; 60
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 4-Chlorphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Pyridyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Pyridyl bedeutet, 65
R⁴ nicht Phenyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Furyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl oder 3-Pyridyl sein kann;

- wenn R² Wasserstoff und R³ 5-Methyl-2-furyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff bedeutet,
R³ und R⁴ nicht gleichzeitig 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl,
5 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Diethylaminophenyl, 2-Pyridyl, 4-Ethyl-2-pyridyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 5-Methyl-2-furyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl sein können,
wenn R² Methyl und R³ Phenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
wenn R² Methyl und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
10 R⁴ nicht Phenyl, Phenyl-CH=CH- oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
wenn R² Methyl und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 4-Chlorphenyl sein kann;
wenn R² Methyl und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2,4-Dihydroxyphenyl sein kann;
15 wenn R² Ethyl und R³ Phenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl sein kann;
wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl sein kann;
wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl bedeutet,
20 R⁴ nicht 2-Hydroxy-5-chlorphenyl sein kann;
wenn R² Ethyl und R³ 2-Hydroxy-5-chlorphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl sein kann;
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 25 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2 worin
R¹ Wasserstoff;
R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
R³ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl;
R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Chlor, Fluor,
30 NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxymethyl, Methoxymethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, N-Acetylamino, Dimethylamino, CF₃, CF₃SO₂-O-, Acetoxy, Ethylcarbonyloxy, Phenylcarbonyloxy oder Phenylloxycarbonyloxy;
R³ Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrrolyl, die jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch Methyl substituiert sein können;
R⁴ gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, =O, Methyl oder Methoxy substituiertes Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl;
35 R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;
R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste OH, Fluor, Chlor, Brom, NO₂, CF₃, CF₃SO₂-O-, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Acetyl, Phenylcarbonyl, Acetoxy, Ethylcarbonyloxy, Phenylcarbonyloxy, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Methoxymethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, N-Acetylamino, Methoxycarbonyloxy, Ethoxycarbonyloxy oder Phenylloxycarbonyloxy substituiert sein kann;
40 R⁴ Benzyl, Phenylethyl, Phenylethenyl, Phenylethinyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenylloxy oder Phenylamino;
R⁴ gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Pyrimidinyl, Pyridyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder -S-Methyl;
R⁴ Pyridylmethyl oder Pyridylethenyl;
45 R⁴ Furyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Methoxymethyl, Phenyl, NO₂, Fluor, Chlor oder Brom;
R⁴ Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranlyl;
R⁴ Thienyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Oxazolyl oder NO₂;
50 R⁴ Dithiolanyl, Thiolanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Chinolinyl, Benzofuranyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können durch Methyl, Ethyl, Propyl, NO₂, Fluor, Chlor oder Brom, bedeutet,
mit der Maßgabe, daß,
wenn R² Wasserstoff und R³ Phenyl bedeutet,
55 R⁴ nicht Phenyl, Phenylamino, Phenylloxy, 2-Hydroxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, Benzyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Brom-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl,
4-Hydroxyphenyl oder Phenyl-CH=CH- sein kann;
60 wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Hydroxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 4-Chlorphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Methoxyphenyl bedeutet,
65 R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Chlorphenyl bedeutet,

R^4 nicht 4-Chlorphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl oder 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl sein kann;
 wenn R^2 Wasserstoff und R^3 4-Nitrophenyl bedeutet,
 R^4 nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann;
 wenn R^2 Wasserstoff und R^3 3-Nitrophenyl bedeutet,
 R^4 nicht 4-Nitrophenyl sein kann; 5
 wenn R^2 Wasserstoff und R^3 2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl bedeutet,
 R^4 nicht 4-Chlorphenyl sein kann;
 wenn R^2 Wasserstoff und R^3 3-Pyridyl bedeutet,
 R^4 nicht Phenyl, 2-Furyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
 wenn R^2 Wasserstoff und R^3 4-Pyridyl bedeutet, 10
 R^4 nicht Phenyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
 wenn R^2 Wasserstoff und R^3 2-Furyl bedeutet,
 R^4 nicht Phenyl, 2-Furyl oder 3-Pyridyl sein kann;
 wenn R^2 Wasserstoff und R^3 5-Methyl-2-furyl bedeutet,
 R^4 nicht Phenyl sein kann; 15
 wenn R^2 Wasserstoff bedeutet,
 R^3 und R^4 nicht gleichzeitig 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Diethylaminophenyl,
 2-Pyridyl, 4-Ethyl-2-pyridyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 5-Methyl-2-furyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl
 sein können, 20
 wenn R^2 Methyl und R^3 Phenyl bedeutet,
 R^4 nicht Phenyl oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R^2 Methyl und R^3 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
 R^4 nicht Phenyl, Phenyl-CH=CH- oder 2-Hydroxyphenyl sein kann;
 wenn R^2 Methyl und R^3 2,4-Dihydroxyphenyl bedeutet,
 R^4 nicht 4-Chlorphenyl sein kann; 25
 wenn R^2 Methyl und R^3 4-Chlorphenyl bedeutet,
 R^4 nicht 2,4-Dihydroxyphenyl sein kann;
 wenn R^2 Ethyl und R^3 Phenyl bedeutet,
 R^4 nicht 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl sein kann;
 wenn R^2 Ethyl und R^3 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl bedeutet, 30
 R^4 nicht Phenyl sein kann;
 wenn R^2 Ethyl und R^3 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl bedeutet,
 R^4 nicht 2-Hydroxy-5-chlorphenyl sein kann;
 wenn R^2 Ethyl und R^3 2-Hydroxy-5-chlorphenyl bedeutet,
 R^4 nicht 2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl sein kann; 35
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gege-
 benenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 worin
 R^1 Wasserstoff;
 R^2 Wasserstoff oder Ethyl; 40
 R^3 Cyclohexyl, Phenyl, Hydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, Methoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-Me-
 thylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Acetylaminophe-
 nyl, 4-Acetylaminophenyl, 3-Methylaminophenyl, 4-Methylaminophenyl, 3-Ethylaminophenyl, 4-Ethylaminophe-
 nyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 4-Amino-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl,
 4-Chlor-3-methylphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 4-Nitro-3-methylphenyl, 3-Acetylmino-4-methylphenyl, 4- 45
 Acetylmino-3-methylphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-Ethylcarbonyloxyphenyl, 3-Phenylcarbo-
 nyloxyphenyl, 3-Phenoxycarbonyloxyphenyl, 3-Trifluormethansulfonyloxyphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, 2-
 Furyl, 2-Thienyl, Pyridyl oder 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl;
 R^4 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Hydroxycyclohexyl, Methoxycyclohexyl, Cyclopentenyl
 oder Cyclohexenyl; 50
 R^4 Phenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl,
 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Acetylphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-(1'-Hydroxyethyl)phenyl, 3-Methylaminophenyl, 4-
 Methylaminophenyl, 3-Ethylaminophenyl, 4-Ethylaminophenyl, 3-Ethylcarbonyloxyphenyl, 3-Phenylcarbonylox-
 yphenyl, 3-Phenoxycarbonyloxyphenyl, 3-Trifluormethansulfonyloxyphenyl, Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl,
 Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 4-t-Butylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3-Hy- 55
 droxymethylphenyl, Aminophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 4-Amino-3-methylphenyl, Acetylaminophenyl, 3-
 Acetylmino-4-methylphenyl, 4-Acetylmino-3-methylphenyl, Nitrophenyl, 4-Nitro-3-methylphenyl, 3-Nitro-4-
 methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, Fluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, Trifluorme-
 thylphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, Benzyl, 2-Phenylethyl, Phenyl-CH=CH-, Phenyl-C≡C-, Biphenyl, 4-N-Pyr-
 rolyl-phenyl, Naphthyl, Phenylloxy, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Methylendioxyphenyl oder Phenylamino; 60
 R^4 gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Pyrimidinyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridyl-CH=CH-, 6-Chlor-3-
 pyridyl, 6-Methyl-3-pyridyl, 2-Methyl-3-pyridyl, 2-Thiomethyl-pyridin-3-yl, 2-Benzo[b]furanyl, Furyl, 5-Methyl-
 2-furyl, 5-Methyl-3-furyl, 2-Methyl-3-furyl, 3-Methoxymethyl-2-furyl, 3-Methyl-2-furyl, 2,5-Dimethyl-3-furyl,
 4,5-Dimethyl-2-furyl, 5-t-Butyl-2-methyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, 2-Methyl-5-phenyl-3-furyl, Tetrahydropyran-4-
 yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Thienyl, 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-2-thienyl, 2-Methyl-3-thienyl, 5-Chlor-3-thienyl, 65
 2,5-Dichlor-3-thienyl, 5-Nitro-3-thienyl, 5-Nitro-2-thienyl, 1,3-Dithiolan-2-yl, 5-(1,2-Oxazol-3-yl)-3-thienyl,
 Thiolan-2-yl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 1-Methyl-imidazol-2-yl, 1-Methyl-pyrazol-4-yl, 1,5-Dimethyl-2-pyrazol-3-
 yl, 4,5-Dichlor-(1,2-thiazol)-3-yl, 2,4-Dimethyl-(1,3-thiazol)-5-yl, 4-Methyl-(1-thia-2,3-diazol)-5-yl, 1,2-Oxazol-

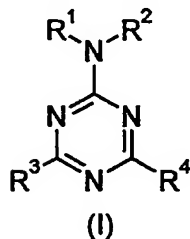
- 5-yl, Chinolin-2-yl oder Chinolin-3-yl, bedeutet,
mit der Maßgabe, daß,
wenn R² Wasserstoff und R³ Phenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, Phenylamino, Phenylloxy, 2-Hydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, Benzyl, 3-Pyridyl,
4-Pyridyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Hydroxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl oder Phenyl-CH=CH- sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Hydroxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Methoxyphenyl bedeutet,
R⁴ nicht 2-Hydroxyphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Nitrophenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Nitrophenyl bedeutet,
R⁴ nicht 4-Nitrophenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Pyridyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Pyridyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 2-Furyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 2-Furyl oder 3-Pyridyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff bedeutet,
R³ und R⁴ nicht gleichzeitig 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Pyridyl sein können,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, worin
R¹ Wasserstoff;
R² Wasserstoff oder Ethyl;
R³ Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Acetylaminophenyl, 4-Acetylaminophenyl, 3-Methylaminophenyl, 4-Methylaminophenyl, 3-Ethylaminophenyl, 4-Ethylaminophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 4-Amino-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 4-Nitro-3-methylphenyl, 3-Acetylmino-4-methylphenyl, 4-Acetylmino-3-methylphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3-Pyridyl, 2-Thienyl oder 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl;
R⁴ Phenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-(1'-Hydroxyethyl)phenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, 3-Acetylphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Methylaminophenyl, 4-Methylaminophenyl, 3-Ethylaminophenyl, 4-Ethylaminophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 4-Amino-3-methylphenyl, 3-Acetylaminophenyl, 4-Acetylaminophenyl, 3-Acetylmino-4-methylphenyl, 4-Acetylmino-3-methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 4-Nitro-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl;
R⁴ 1,3-Pyrimidin-2-yl, 1,3-Pyrimidin-5-yl, 6-Chlor-3-pyridyl, 6-Methyl-3-pyridyl, 2-Methyl-3-pyridyl, 2-Benzobifuranyl, Furyl, 5-Methyl-2-furyl, 5-Methyl-3-furyl, 2-Methyl-3-furyl, 3-Methyl-2-furyl, 2,5-Dimethyl-3-furyl, 4,5-Dimethyl-2-furyl, 5-t-Butyl-2-methyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, Tetrahydropyrimidin-4-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Thienyl, 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-2-thienyl, 2-Methyl-3-thienyl, 5-Chlor-3-thienyl, 2,5-Dichlor-3-thienyl, 5-Nitro-3-thienyl, 5-Nitro-2-thienyl, 5-(1,2-Oxazol-3-yl)-3-thienyl, 1,3-Dithiolan-2-yl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, 1-Methyl-pyrazol-4-yl, 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl, 4,5-Dichlor-(1,2-thiazol)-3-yl, 2,4-Dimethyl-(1,3-thiazol)-5-yl, 4-Methyl-(1-thia-2,3-diazol)-5-yl, 1,2-Oxazol-5-yl, 4,5-Dichlor-1,2-thiazol-3-yl, Chinolin-2-yl oder Chinolin-3-yl, bedeutet,
mit der Maßgabe, daß,
wenn R² Wasserstoff und R³ Phenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Furyl, 5-Nitro-2-furyl oder 5-Methyl-2-furyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Methylphenyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 4-Nitrophenyl bedeutet, R nicht Phenyl oder 3-Nitrophenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Nitrophenyl bedeutet,
R⁴ nicht 4-Nitrophenyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff und R³ 3-Pyridyl bedeutet,
R⁴ nicht Phenyl oder 2-Furyl sein kann;
wenn R² Wasserstoff bedeutet,
R³ und R⁴ nicht gleichzeitig 4-Chlorphenyl sein können;
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4 oder 5, worin

R¹ Wasserstoff;
 R² Wasserstoff;
 R³ Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Methylaminophenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 2-Thienyl oder 3-Pyridyl;
 R⁴ Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-(1'-Hydroxy-ethyl)phenyl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Hydroxy-methylphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 3-Acetylaminophenyl, 3-Acetyl-amino-4-methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 4-Chlor-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methyl-phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Methylenedioxyphenyl, 6-Methyl-3-pyridyl, 2-Methyl-3-pyridyl, 2-Benzo[b]furanyl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 5-Methyl-3-furyl, 3-Methyl-2-furyl, 4,5-Dimethyl-2-furyl, 5-Methyl-2-thienyl, 5-Chlor-3-thienyl, 5-Nitro-2-thi-
 enyl oder 4,5-Dichlor-1,2-thiazol-3-yl bedeuten,
 mit der Maßgabe, daß
 wenn R³ 3-Pyridyl bedeutet, R⁴ nicht Phenyl sein kann und
 wenn R³ Phenyl bedeutet, R⁴ nicht Phenyl oder 4-Methylphenyl sein kann,
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gege-
 benenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, worin

R¹ Wasserstoff;
 R² Wasserstoff;
 R³ Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Methylaminophenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl oder 3-Pyridyl;
 R⁴ 3-Hydroxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3-Acetylaminophenyl, 3-Amino-4-methylphenyl, 3-Acetylaminophenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3-Methoxymethylphenyl, 1,5-Dimethyl-2-pyrrolyl, 3-Methyl-2-furyl, 4,5-Dimethyl-2-furyl oder 4,5-Dichlor-1,2-thiazol-3-yl bedeuten,
 mit der Maßgabe, daß wenn R³ Phenyl bedeutet, R⁴ nicht 4-Methylphenyl sein kann,
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gege-
 benenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

8. Verwendung von Triazinen der allgemeinen Formel (I)



als Arzneimittel, worin

R¹ Wasserstoff;
 R² Wasserstoff oder C₁-C₅-Alkyl;
 R³ -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl oder CN;
 R³ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;
 R³ C₆-C₁₀-Aryl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, CN, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkyl-amino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxy-carbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy-carbonyloxy;
 R³ ein über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-brücke verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;
 R³ einer der bicyclischen Heterocyclen Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol;
 R⁴ C₁-C₄-Alkyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, NH₂ oder CN;
 R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;
 R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;
 R⁴ C₆-C₁₀-Aryl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, CN, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkyl-amino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxy-carbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy-carbonyloxy;
 R⁴ Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkinyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenyl-oxy oder Phenyl-amino;

R⁴ ein über eine über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Kette verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂, Oxazolyl, Halogen oder -S-C₁-C₄-Alkyl;

R⁴ einer der bicyclischen Heterocyclen Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol, die gegebenenfalls substituiert sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, NO₂ oder Halogen, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

9. Verwendung von Triazinen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 8 als Arzneimittel, worin

R¹ Wasserstoff;

R² Wasserstoff oder C₁-C₅-Alkyl;

R³ C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;

R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxy-carbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy-carbonyloxy;

R³ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann,

R⁴ C₁-C₄-Alkyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, NH₂ oder CN;

R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch OH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;

R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;

R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxy-carbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy-carbonyloxy;

R⁴ Benzyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkynyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenylloxy oder Phenylamino;

R⁴ ein über eine über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Kette verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂, Oxazolyl, Halogen oder -S-C₁-C₄-Alkyl;

R⁴ einer der bicyclischen Heterocyclen Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol, die gegebenenfalls substituiert sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, NO₂ oder Halogen, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10. Verwendung von Triazinen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9 als Arzneimittel, worin

R¹ Wasserstoff;

R² Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl;

R³ C₃-C₆-Cycloalkyl;

R³ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-carbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy-carbonyloxy;

R³ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

R⁴ C₁-C₄-Alkyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, NH₂ oder CN;

R⁴ C₃-C₇-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch CH, =O, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy;

R⁴ Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;

R⁴ Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste OH, Halogen, NO₂, CF₃, CF₃-SO₂-O-, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Arylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, HO-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkyloxy-carbonyloxy oder C₆-C₁₀-Aryloxy-carbonyloxy;

R⁴ Benzyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl, Phenyl-C₂-C₄-alkynyl, Biphenyl, 4-N-Pyrrolyl-phenyl, Naphthyl, Phenylloxy oder Phenylamino;

R⁴ ein über eine über eine Einfachbindung oder über eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Kette verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxy-C₁-C₄-alkyl, Phenyl, NO₂, Oxazolyl, Halogen oder -S-C₁-C₄-Alkyl;

R⁴ einer bicyclischen Heterocyclen Chinolin, Isochinolin, Benzo[b]furan, Isobenzofuran, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzothiazol, Benzimidazol, Benzodiazin oder 1,2-Methylenedioxybenzol, die gegebenenfalls substituiert

sein können durch einen oder mehrere der Reste C₁-C₄-Alkyl, NO₂ oder Halogen bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

11. Verwendung von Triazinen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 als Arzneimittel.

12. Verwendung von Triazinen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung. 5

13. Verwendung von Triazinen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels mit adenosinantagonistischer Wirkung.

14. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen. 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65